ERGEBNISSE DER INTRAUTERINEN TRANSFUSION AN DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN BEI RH-INKOMPATIBILITÄT VON OKTOBER 1973 BIS DEZEMBER 1977 MIT NACHUNTERSUCHUNG DER ÜBERLEBENDEN KINDER

Thomas K. Müller

1979

Dissertationsdruck
Blasaditsch GmbH • 89 Augsburg 17 • Theodor-Heuß-Platz 3 • Telefon (0821) 51 85 63

Aus der I. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. J. Zander

ERGEBNISSE DER INTRAUTERINEN TRANSFUSION AN DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN BEI RH-INKOMPATIBILITÄT VON OKTOBER 1973 BIS DEZEMBER 1977 MIT NACHUNTERSUCHUNG DER ÜBERLEBENDEN KINDER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas K. Müller
aus
München
1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Zander
Mitberichterstatter:	Dr. E. Brusis
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	22.2.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ich habe zu danken:

Zuerst Herrn Prof. Dr. J. Zander für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Dann ganz besonders Herrn Dr. E. Brusis dafür, daß und wie er ihr Entstehen begleitet hat. Ohne sein lebhaftes Interesse daran, ohne seine Anregungen und ohne seinen Zuspruch - dort, wo er nötig war - wäre sie nicht so geworden, wie sie nun vorliegt.

Schließlich schulde ich Frau Dr. U. Wahle für manch gewichtigen Rat und Herrn Dr.Dr. F. Hochreiter für seine vielfältige Unterstützung herzlichen Dank.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547009_0034

FÜR MEINE ELTERN

UND MEINE BRÜDER

I N H A L T

1. Einleitung
1.1. Aufgabe der vorliegenden Arbeit
1.2. Pathogenetisches Prinzip der Rh-Erythroblastose
1.3. Erythroblastose durch andere Antikörper
1.4. Wege zur derzeitigen Therapie und Prophylaxe

2. Klinik der Rh-Erythroblastose
2.1. Krankheitsbild
2.2. Prophylaxe
2.3. Antenatale Diagnostik
2.3.1. Der Antikörper-Titer
2.3.2. Die geburtshilfliche Anamnese
2.3.3. Die spektrophotometrische Fruchtwasseruntersuchung
2.4. Die intrauterine Transfusion
2.4.1. Wirkungsweise der intrauterinen Transfusion
2.4.2. Beurteilung der intrauterinen Transfusion in der Literatur
2.4.3. Beurteilungskriterien zur Indikation der intrauterinen Transfusion
2.4.4. Klassische Durchführung der intrauterinen Transfusion
2.5. Die postnatale Therapie
2.6. Nachuntersuchung von Kindern, an denen erfolgreich eine intrauterine Transfusion durchgeführt wurde

3. Eigenes Untersuchungsgut und Methodik
3.1. Die Patienten
3.2. Die Blutuntersuchungen
3.3. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Rh-negativen Schwangeren
3.4. Amniozentese und spektrophotometrische Fruchtwasseruntersuchung
3.5. Durchführung der intrauterinen Transfusion
3.6. Die Beurteilungskriterien der Nachuntersuchung

4. Ergebnisse
4.1. Übersicht über die 19 Schwangerschaften
4.2. Diagnostische Ergebnisse
4.2.1. Anamnese und Antikörper-Titer
4.2.2. Spektrophotometrie des Fruchtwassers
4.3. Therapeutische Ergebnisse
4.3.1. Ergebnisse der intrauterinen Transfusion
4.3.1.1. Mütterliche Komplikationen
4.3.1.2. Intrauterine Fruchttode
4.3.1.3. In der Neonatalperiode verstorbene Kinder
4.3.1.4. Überlebende Kinder
4.3.1.5. Erfolg der intrauterinen Transfusion
4.3.2. Ergebnisse der Nachuntersuchung
4.3.2.1 Alter zur Zeit der Nachuntersuchung
4.3.2.2. Allgemeine körperliche Untersuchung
4.3.2.3. Neurologische Untersuchung
4.3.2.4. EEG und Echo-Enzephalogramm
4.3.2.5. Denver Developmental Screening Test
4.3.2.6. Entwicklungsphysiologische Untersuchungen
4.3.2.7. Hörvermögen und Sprachverständnis
4.3.2.8. Spiegelung des Augenhintergrundes
4.3.2.9. Bestimmung des Rh-Faktors
4.3.3. Daten der beiden nicht erreichbaren lebenden Kinder

5. Diskussion
5.1. Der Antikörper-Titer
5.2. Die geburtshilfliche Anamnese
5.3. Die Spektrophotometrie des Fruchtwassers
5.4. Die intrauterine Transfusion
5.4.1. Mütterliche Komplikationen
5.4.2. Die intrauterine Transfusion an der I. UFK München
5.4.3. Beziehung zwischen Schwangerschaftsalter bei der ersten intrauterinen Transfusion und dem Ergebnis der Schwangerschaft

5.4.4. Beziehung zwischen der Anzahl der gelungenen intrauterinen Transfusionen pro Kind und dem Ergebnis der Schwangerschaft

5.4.5. Beziehung zwischen dem Delta E 450-Wert vor der ersten intrauterinen Transfusion und dem Ergebnis der Schwangerschaft

5.4.6. Das kindliche Operationsrisiko pro intrauterine Transfusion an der I. UFK München

5.5. Diskussion der therapeutischen Ergebnisse der Nachuntersuchung

5.5.1. Vergleich unserer Beurteilungskriterien und der Methoden in der Literatur

5.5.2. Nachuntersuchungsergebnisse an der I. UFK München

5.5.3. Nachuntersuchungsergebnisse in der Literatur

5.5.4. Zusammenfassende Überlegungen zu den Ergebnissen der Nachuntersuchungen

6. Zusammenfassung

7. Literatur

1. Einleitung

1.1. Aufgabe der vorliegenden Arbeit

An der I. Frauenklinik der Universität München (= I. UFK München) wird seit Oktober 1973 die intrauterine Transfusion zur Therapie der schweren Rh-Erythroblastose durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit stellt die erzielten Ergebnisse bis Dezember 1977 dar und diskutiert Nachuntersuchungsergebnisse der lebenden Kinder.

1.2. Pathogenetisches Prinzip der Rh-Erythroblastose

Mit "Erythroblastose" oder "Morbus haemolyticus fetalis, bzw. neonatorum" wird eine familiär auftretende Erkrankung des Feten und Neugeborenen bezeichnet, die durch die Einwirkung mütterlicher Immun-Antikörper auf die Erythrozyten des Kindes verursacht ist (135).

Im Zusammenhang mit seiner Untersuchung "Über Blutbildung bei fötaler allgemeiner Wassersucht" führte RAUTMANN 1912 den Begriff der "Erythroblastose" ein (114). 2o Jahre später wurden von DIAMOND und Mitarbeitern die verschiedenen Symptome: Hydrops fetus universalis, Icterus gravis neonatorum und Anaemia neonatorum als von demselben pathologischen Prozeß verursacht, unter dem Krankheitsbild "Erythroblastosis fetalis" erstmals zusammengefaßt (33).

Nachdem LANDSTEINER und WIENER 1940 die Entdeckung des Rhesus-Faktors publizierten (79), stellten LEVINE und Mitarbeiter 1941 folgende Theorie der Pathogenese der fetalen Erythroblastose auf: Besteht bei einer Rh-negativen Mutter eine Rh-dissonante Gravidität, so wird die Mutter durch die Erythrozyten des Rh-positiven Feten immunisiert. Die gegen den Rh-Faktor produzierten Antikörper gelangen diaplazentar in den fetalen Organismus und führen über eine Antigen-Antikörper-Reaktion in Form einer Agglutination der fetalen Erythrozyten zur Hämolyse und damit zur Anämie des Feten (83). Diese Aussage ist in ihrem Grundkonzept nach wie vor gültig (111).

Wesentliche Voraussetzung der Theorie von LEVINE ist der mögliche Übertritt einerseits der Erythrozyten vom Feten zur Mutter - denn der Rh-Faktor ist vermutlich ausschließlich auf dem Erythrozyten lokalisiert (133) - und andererseits die Passage des Antikörpers von der Mutter zum Kind.

Die histologischen Untersuchungen an Erythroblastose-Plazenten von KLINE (71) sowie BICKENBACH und KIVEL (8) bestätigten endgültig, daß eine diaplazentare Erythrodiapedese vom Fet zur Mutter möglich ist. Wenn also eine Immunisierung einer Rh-negativen Mutter nicht durch eine blutgruppeninkompatible Transfusion bedingt ist, - was seit Jahren kaum noch geschieht, da die serologischen Untersuchungen vor Bluttransfusionen derlei Ereignisse mittlerweile fast ausschließen - wurde sie durch Einschwemmung kleiner Mengen fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf ausgelöst (135).

WIENER und SONN beobachteten erstmals, daß die inkompletten (univalenten, blockierenden) Antikörper viel leichter als die kompletten (bi- oder multivalenten) Antikörper die Plazenta zum fetalen Organismus hin durchdringen können (151). v. MURALT und GUGLER konnten zeigen, daß die Plazenta eine Membran mit selektiver Permeabilität für Proteine darstellt,

dergestalt, daß alpha- und beta-Globuline höchstens in Spuren, die gamma-Globuline aber, die Träger der Antikörper, die Plazenta ungehindert passieren können (1oo). Die fetomaternale Mikrotransfusion war zunächst hypothetisch (81) und konnte erst eingehender studiert werden, als KLEIHAUER und Mitarbeiter die Elutionsmethode vorstellten. Damit stand ein Verfahren zur Verfügung, mit dem im Blutausstrich fetale von erwachsenen Erythrozyten diskriminiert werden konnten (7o). In der Folge wiesen viele Autoren HbF-Zellen sowohl im retroplazentaren Hämatom als auch im mütterlichen Blut nach (1o2, 152, 154, 136, 67).

Bei 1o% aller Schwangerschaften in Europa und Nordamerika tritt die Konstellation Mutter Rh-negativ/Kind Rh-positiv auf (37). Nur 2 - 7% dieser Kinder erkranken an einer Rh-Erythroblastose, wobei auch die Anzahl der schon abgelaufenen Schwangerschaften eine Rolle spielt (121). Das Risiko der Immunisierung hängt bis zu einem gewissen Grad von der Höhe der fetomaternalen Mikrotransfusion ab (135). Auch besteht zwischen Rh-Immunisierung und ABO-Konstellation eine Beziehung, als die Wahrscheinlichkeit einer Immunisierung durch das Rh-Antigen dann geringer ist, wenn Mutter und Kind im ABO-System inkompatibel sind, da die in das mütterliche Blut gelangenden fetalen Erythrozyten durch die Iso-Agglutinine Anti-A und Anti-B neutralisiert werden, bevor sie als Rh-Antigen wirksam werden können (82, 36, 4).

Welche Faktoren im einzelnen und darüber hinaus entscheidend sind, ob eine Immunisierung eintritt oder nicht, ist noch unklar (135).

1.3. Erythroblastose durch andere Antikörper

SCHELLONG und Mitarbeiter beobachteten in einem Zeitraum von 2o Jahren unter 2o88 Neugeborenen mit einem Morbus haemolyticus neonatorum - die Kinder mit ABO-Erythroblastose ausgeschlossen -, daß 98,o4% der Fälle durch Anti-D-Antikörper (einschließlich Anti-D + C, Anti-D + E, Anti-D + E + C, Anti-D + K, Anti-D + S, Anti-D + Le^a) erkrankten. In 1,96% der Fälle waren, der Häufigkeit nach aufgeführt, die krankmachenden Antikörper Anti-c, Anti-E, Anti-K, Anti-E + Fy^a, Anti-Fy^a, Anti-C und Anti-Jk^a (122, 129). Bezüglich der Häufigkeit des Anti-D-Antikörpers fand van LOGHEM mit 98,9% ähnliche Werte (9o).

Bei o,o3 - o,83% aller Schwangerschaften tritt der Morbus haemolyticus neonatorum im ABO-System auf, doch verläuft die ABO-Erythroblastose im Durchschnitt wesentlich undramatischer als die Rh-Erythroblastose (37, 135).

Andere Blutgruppenunverträglichkeiten, außer der D-, ABO-, c-, E- und K-Inkompatibilität sind so extrem selten, daß ihnen mehr serologisches als klinisches Interesse zukommt (129).

1.4. Wege zur derzeitigen Therapie und Prophylaxe

Unbehandelt liegt die Letalität der fetalen Erythroblastose bei 35 - 45% (32, 112). Sie konnte durch die Einführung der Austauschtransfusion erheblich gesenkt werden. Damit wurden auch die vorher häufig auftretenden irreversiblen zerebralen Schädigungen fast vermieden (144, 3).

Da der intrauterine Fruchttod, als fatalste Folge der Hämolyse, in den meisten Fällen in den letzten vier bis fünf Schwangerschaftswochen eintritt, galt die vorzeitige Entbindung lange als die einzig wirksame Möglichkeit, dies zu verhindern (31, 2, 34).

Zu diesem Zeitpunkt, so ergab eine Durchsicht der Literatur durch da RUGNA und NEUENSCHWANDER, lag die perinatale Mortalität, ermittelt von zwölf verschiedenen Arbeitsgruppen, bei durchschnittlich 18,4% (121).

Über die grundlegenden Arbeiten von LILEY (84, 85) gewann man durch die spektrophotometrische Fruchtwasseruntersuchung nach Amniozentese genauere Kriterien für die antenatale Diagnostik und durch die intrauterine Transfusion (86) eine neue Möglichkeit in der antenatalen Therapie der schweren Rh-Erythroblastose. Ebenso entwickelte sich auch die kinderärztliche Betreuung der erkrankten Neugeborenen weiter (3o, 16, 126).

1961 legten FINN und Mitarbeiter ihre Untersuchung vor, mit der sie erstmals nachweisen konnten, daß Rh-positive Erythrozyten im Kreislauf Rh-negativer Versuchspersonen mit Anti-D-Serum innerhalb von zwei Tagen zu 5o% abgebaut werden (36a). Weitere wesentliche Arbeiten in dieser Richtung (46, 27, 131, 153) führten zu der Anti-D-Prophylaxe, wie sie heute mit dem Erfolg durchgeführt wird, daß die Rh-Erythroblastose auf etwa o,1% aller Schwangerschaften reduziert werden konnte (135, 39).

2. Klinik der Rh-Erythroblastose

2.1. Krankheitsbild

Die Anämisierung des Feten, bedingt durch die Immunelimination der Erythrozyten, führt zu den klinischen Symptomen der Rh-Erythroblastose (111, 37, 134).

Der Schweregrad des Krankheitsbildes kann außerordentlich verschieden sein. Die Symptome reichen vom äußerlich nicht erkennbar erkrankten Rh-positiven Kind, bei dem nur der direkte Coombs-Test positiv ist und evtl eine leichte Retikulozytose vorliegt, bis zu schwersten Zustandsbildern mit hochgradiger Anämie, Icterus gravis, Hydrops fetus universalis, Hydrops placentae, Hepatosplenomegalie, extramedullären Blutbildungsherden, geringer Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten (MCHC) und Hypervolämie mit erhöhtem venösen Druck (1, 111, 3o, 96, 126). In welcher Weise Anämie und Hydrops universalis kausal miteinander zusammenhängen, ist nicht restlos geklärt (3o, 135).

In utero werden die Hämolyseprodukte des Feten, insbesondere das indirekte Bilirubin, über die Plazenta durch die Mutter ausgeschieden (16, 13o). Durch den in der Postnatalperiode bestehenden Mangel an Glucuronyl-Transferase - der beim Frühgeborenen länger anhält als beim reifen Kind - ist die Leber nicht in der Lage, das in dieser Zeit vermehrt anfallende Bilirubin mit Glucuronsäure zu koppeln und auszuscheiden (99, 16). Da das indirekte Bilirubin beim Neugeborenen noch die Blut-Liquor-Schranke passieren kann, kommt es durch die Schädigung der Ganglienzellen im Stammhirn zum Krankheitsbild der Bilirubin-Enzephalopathie (Kernikterus),

wenn der Serum-Bilirubinspiegel auf toxische Konzentrationen ansteigt (64, 96, 124), was bei Rh-geschädigten Kindern wegen der prä- und postnatalen hämolytischen Vorgänge besonders schnell und über eine längere Zeitdauer vorkommt (16).

2.2. Prophylaxe

Unterschiedlichste Arzneimittel wurden ohne signifikanten Erfolg zur Prophylaxe des Morbus haemolyticus neonatorum erprobt (Literatur bei 94).

Seit nun über zehn Jahren wird die Prophylaxe der Rh-Immunisierung mittels IgG-Anti-D, mittlerweile weltweit, vorgenommen (149, 132, 133), obwohl noch nicht aufgeklärt ist, in welcher Weise das Immunglobulin prophylaktisch wirkt (65, 133). Aber es ist evident, daß die Zahl der Mütter, die im Rh-System immunisiert sind, und damit die Rh-Erythroblastose, überall dort zurückgeht, wo die Anti-D-Prophylaxe konsequent durchgeführt wird (18, 14, 5o, 91). Es gilt als erwiesen, daß durch die Behandlung mit Anti-D das Immunisierungsrisiko gegenüber dem Risiko, das bei unbehandelten Frauen besteht, um 9o% gesenkt werden konnte (135, 66).

Diskutiert wird derzeit die Frage, ob nicht schon während der Schwangerschaft Anti-D gegeben werden sollte, um einen noch höheren Schutz vor der Immunisierung, die in den meisten Fällen während der Geburt oder in den letzten Schwangerschaftswochen erfolgt (135), erreichen zu können (145, 5, 18, 19, 1o9).

2.3. Antenatale Diagnostik

Ist eine Rh-negative Schwangere im Rh-System immunisiert, aus welchen Gründen auch immer, ist es von großer Bedeutung, den Schweregrad der möglichen kindlichen Erkrankung durch antenatale Diagnostik möglichst präzise zu erfahren, um sich im therapeutischen Vorgehen danach richten zu können. Denn ist zB ein Fet sehr schwer geschädigt, so daß befürchtet werden muß, er könnte in nächster Zeit absterben (s. S. 12), muß die Geburt vorzeitig eingeleitet werden, was allerdings zur Folge hat, daß das Neugeborene neben der Grunderkrankung zusätzlich durch die Frühgeburt belastet wird (45, 74). Andererseits würde eine induzierte Frühgeburt ein evtl nur leicht erkranktes Kind unnötig beeinträchtigen. Um zwischen dem Risiko des intrauterinen Todes einerseits, und der Gefährdung durch die Unreife andererseits abwägen zu können, bedarf es einer zuverläßigen und möglichst genauen Methode zur Bestimmung des Grades der fetalen Schädigung.

2.3.1. Der Antikörper-Titer

Hohe Antikörper-Titer galten als entscheidendes Kriterium für eine evtl erforderliche frühzeitige Geburtseinleitung (99). Doch stellte sich im Laufe der Zeit heraus, daß von der Titerhöhe und der Veränderung der Titerwerte während der Schwangerschaft nicht auf den fetalen Zustand zu schliessen war (6, 22, 45, 88, 101).

2.3.2. Die geburtshilfliche Anamnese

Ähnliches gilt für die geburtshilfliche Anamnese, die auch nur mit ziemlicher Irrtumswahrscheinlichkeit Schätzungen über die Schwere der kindlichen Erkrankung zuläßt (22, 45, 127, 15).

Allerdings geben der Rh-Antikörpernachweis im mütterlichen Serum und die Erhebung der geburtshilflichen Anamnese wichtige Hinweise, ob und wann bei einer Rh-inkompatiblen Schwangerschaft eine Amniozentese vorgenommen werden sollte (89, 93, 119, 77, 39, 23).

2.3.3. Die spektrophotometrische Fruchtwasseruntersuchung

Indem er die Beobachtung von BEVIS aufgriff, der durch biochemische und spektrophotometrische Untersuchung von abdominal punktiertem Fruchtwasser Rh-negativer, immunisierter Frauen aus der Konzentration des Bilirubins und Oxyhämoglobins Hinweise auf die Schwere des hämolytischen Prozesses entnehmen konnte (7), entwickelte LILEY die spektrophotometrische Untersuchung des Fruchtwassers bei 45o nm (84).

Er zentrifugierte frisch gewonnenes, abdominal punktiertes Fruchtwasser, untersuchte es im Spektrophotometer in 1o bis 15 nm-Abständen von 35o - 7oo nm und trug auf halblogarithmischem Papier die Extinktion E gegen die jeweilige Wellenlänge auf. Um die Extinktion des Bilirubins zu erhalten, das sein Absorptionsmaximum bei 45o nm hat (7), muß die Extinktion, die durch die Trübung des Fruchtwassers verursacht

wird, die sog. Untergrundabsorption (78), von E 45o subtrahiert werden. Dazu zog LILEY von E 365 nach E 55o eine Gerade an die Extinktionskurve und fand mit der Differenz von dieser Basislinie zur Gesamtextinktion bei 45o nm die korrigierte Bilirubinextinktion, den Wert Delta E 45o (s. Abb. 1).

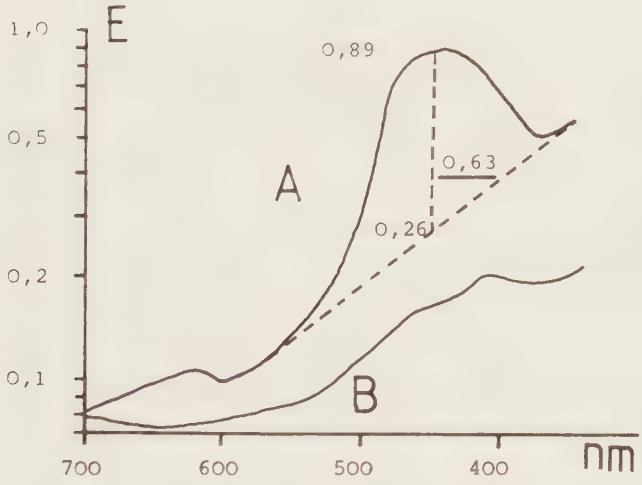

Abb. 1. Fruchtwasserabsorptionskurven von zwei Proben einer Zwillingsschwangerschaft. Zwilling A ist sehr schwer erkrankt, Zwilling B ist gesund. - Die Methode der Berechnung von Delta E 45o ist demonstriert. Nach LILEY (84,89)

Er stellte ein in drei Zonen unterteiltes Diagramm vor, in das Delta E 45o gegen die entsprechende Schwangerschaftswoche einzutragen ist (s. Abb. 2).

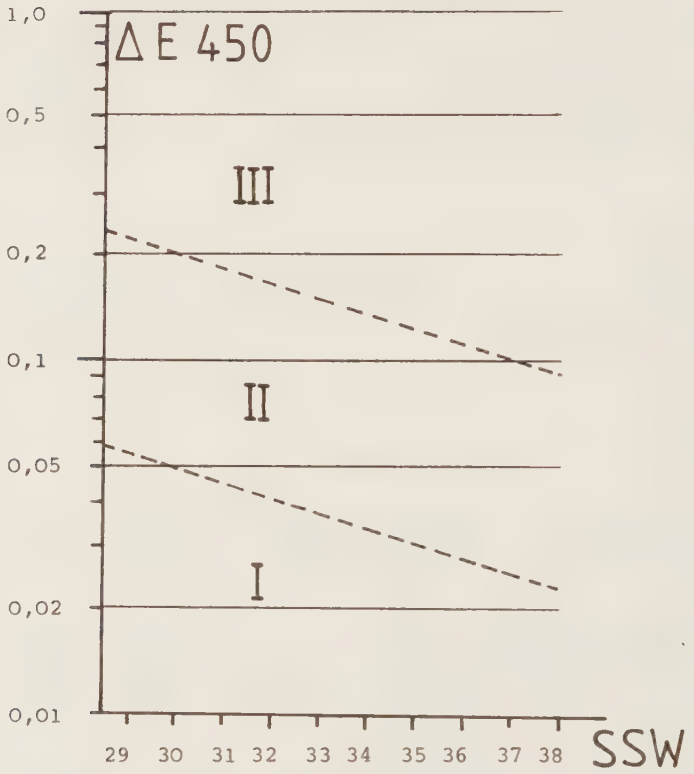

Abb. 2. Beziehung zwischen Delta E 450 und Gestationsalter mit Zoneneinteilung nach LILEY (84) für die Erkrankungsschwere

Ein Wert in Zone I bedeutet, daß ein Rh-negatives oder nur leicht erkranktes Rh-positives, in Zone II ein mittelschwer erkranktes und in Zone III ein schwer befallenes, vom intrauterinen Tod bedrohtes Kind erwartet werden kann. Durch meh-

rere so durchgeführte Delta E 450-Bestimmungen im Verlauf einer Schwangerschaft läßt sich somit die Entwicklung der Erkrankung des Feten ablesen (84, 85).

Die Genauigkeit in der Beurteilung des Krankheitsbildes der Rh-Erythroblastose mittels der Fruchtwasser-Untersuchung übertraf alle bis dahin bekannten Untersuchungsmethoden bei weitem (22, 45, 75, 95, 93).

Durch den annähernd exakt erfassbaren Zustand des Feten ließ sich der beste Zeitpunkt für die vorzeitige Entbindung bestimmen, wodurch die perinatale Mortalität auf 8% gesenkt werden konnte (112).

Die Risiken der Amniozentese - erfolglose Punktion, feto-maternale Transfusion nach Verletzung der Plazenta, Verbluten des Feten durch ein verletztes Gefäß - konnten mit der Einführung der Ultraschalldiagnostik zur Plazentalokalisation auf ein Minimum reduziert werden (62, 59). Eine weitere Verbesserung bei der Amniozentese bedeutete die Entwicklung der Sichtkontrolle mit Ultraschall (68).

In der Literatur gibt es auch eine Anzahl von Veröffentlichungen, die, anders als LILEY, entweder über anders gestaltete Fruchtwasser-Diagramme oder durch nicht-ausschließlich spektrophotometrische Fruchtwasser-Analyse zur Beurteilung der hämolytischen Erkrankung der Frucht gelangen (118, 142, 119, 72, 45, 35, 147, 9).

2.4. Die intrauterine Transfusion

Nach den Arbeiten von LILEY (84, 85) war es möglich, zu einer relativ zuverläßigen und genauen Beurteilung der Schwere des Krankheitsbildes zu kommen, um so den besten Kompromiß zwischen dem Zustand des Kindes und einer evtl nötigen vorzeitigen Entbindung zu finden (84). Da über die Delta E 45o-Bestimmung jetzt sehr viel präzisere Aussagen über den fetalen Zustand möglich waren, war auch die Anzahl der Kinder, die durch rechtzeitig induzierte Frühgeburt überlebten, wesentlich höher als früher (86, 88, 22, 45, 121, 97, 112). Allerdings passierte es immer noch, daß Kinder vor der frühestmöglichen Zeit, zu der eine Entbindung verantwortbar war, intrauterin starben oder doch so schwer geschädigt waren, daß sie in der Postnatalperiode ad exitum kamen (22, 45, 35, 97).

Mit der von LILEY 1963 erstmals erfolgreich durchgeführten intrauterinen Transfusion (86) eröffnete sich die Möglichkeit, einem schwer erkrankten Feten bis zu dem Zeitpunkt das intrauterine Leben zu ermöglichen, an dem der prämature Neugeborene wesentlich bessere Überlebenschancen hat (87, 111).

2.4.1. Wirkungsweise der intrauterinen Transfusion

Die in die kindliche Peritonealhöhle transfundierten Erythrozyten werden vom Peritoneum in die Lymphgefäße resorbiert und gelangen über den Ductus thoracicus intakt in die Blutbahn (98, 12o, 29). Durch den intrauterinen Ersatz des hämolysierten fetalen Blutes werden die schweren Folgen der

Anämie verhindert (86, 35).

2.4.2. Beurteilung der intrauterinen Transfusion in der Literatur

Anfänglich unzureichende Erfolge wurden mit mangelnder Erfahrung bei der Durchführung der intrauterinen Transfusion (= IUT) erklärt (63, 35). Aber auch in der jüngeren Literatur gibt es Berichte, in denen große Zweifel am Sinn der IUT geäußert werden, da selbst nach sehr langer Erfahrung die Überlebensrate der intrauterin transfundierten Kinder kleiner sei als die Überlebensrate schwer erkrankter Kinder, die ohne IUT vorzeitig entbunden werden (1o7, 116). Doch die weitaus meisten Autoren erreichen mit zunehmender Erfahrung bessere Ergebnisse und werten die IUT als wichtige Methode zur Behandlung schwerster Fälle von Rh-Inkompatibilität (146, 89, 69, 28, 35, 47, 21, 93, 96, 112, 141, 15, 49, 123, 39, 137, 139, 11, 53, 1o3, 128, 23, 24).

2.4.3. Beurteilungskriterien zur Indikation der intrauterinen Transfusion

Das Operationsrisiko für jede IUT wird mit 2% (53) bis zu 2o% (116) angegeben. Da der Eingriff also mit einer zum Teil nicht unerheblichen Gefährdung des fetalen Lebens verbunden ist, sind Maßstäbe vonnöten, nach deren Kenntnis zuverläßig entschieden werden kann, ob eine IUT indiziert ist, oder, was vielleicht noch wichtiger ist (88), ob nicht.

Zwar gibt letztendlich das Ergebnis der biochemischen und/oder spektrophotometrischen Fruchtwasser-Untersuchung den Ausschlag zur Notwendigkeit einer IUT. In welchem Maß aber die Höhe des Antikörper-Titers und/oder die geburtshilfliche Anamnese in die Entscheidung zur IUT einfließen, ist von Autor zu Autor so verschieden, daß, nicht zuletzt auf Grund dieser Tatsache, erzielte Ergebnisse der diversen Behandlungszentren nur sehr unvollkommen miteinander verglichen werden können.

2.4.4. Klassische Durchführung der intrauterinen Transfusion

In den Grundzügen erfolgt die technische Durchführung der IUT wie folgt: Die Plazenta, der Fet und sein Darmkonvolut werden lokalisiert. Es wird eine Kanüle in die kindliche Bauchhöhle vorgeschoben, durch die ein Kunststoffkatheter eingelegt wird. Durch den Katheter wird die dem Alter des Feten entsprechende Menge frisches Erythrozytenkonzentrat der Blutgruppe O, Rh-negativ, K-negativ transfundiert.

2.5. Die Postnatale Therapie

Die postnatale Therapie intrauterin transfundierter Neugeborener richtet sich nach dem Zustand des Kindes, der von der Schwere der Erkrankung und dem Reifegrad bestimmt wird. Bei schwersterkrankten oder hydropischen Kindern sind parallel zu den üblichen Reanimationsbemühungen Sofortmaßnahmen im Kreißsaal notwendig, wie Hämatokrit-Anhebung, Azi-

dosenprophylaxe, Aderlaß und Aszitespunktion. Es kann aber auch ausreichen, daß auf der Neugeborenenstation neben den üblichen Überwachungsmaßnahmen Blutaustauschtransfusionen in Abhängigkeit vom Bilirubinspiegel und Phototherapie durchgeführt werden (3o, 16, 96, 126, 49, 39).

2.6. Nachuntersuchung von Kindern, an denen erfolgreich eine intrauterine Transfusion durchgeführt wurde

Ob die Kinder, an denen eine IUT durchgeführt wurde, sich normal entwickeln, oder ob durch dieses Verfahren Spätfolgen auftreten, ist eine Frage, von deren Beantwortung es abhängt, ob die IUT als pränatale Behandlungsmethode gerechtfertigt ist (112a, 15).

In den ersten Berichten über Ergebnisse mit der IUT wurde dieses Problem zwar erwähnt und Hinweise dafür gegeben, daß sich die Kinder bis auf wenige Ausnahmen normal entwikkeln würden (2o, 63, 88, 51, 28, 35, 11o, 21, 141), auf Grund der noch zu kurzen Erfahrungsdauer und der geringen Anzahl der lebenden Kinder gab es aber keine Arbeiten, die die Effizienz der IUT im Hinblick auf die Entwicklung der behandelten Kinder zum Thema hatten. Seit GREGG und HUTCHINSON 1969 die erste Nachuntersuchung von 15 pränatal transfundierten Kindern veröffentlichten (52), haben eine Reihe anderer Autoren Nachuntersuchungsergebnisse vorgelegt (1o4, 1o8, 41, 42, 1o5, 1o6, 115, 12, 128). Die Nachuntersuchungen werden durchweg als zufriedenstellend gewertet und rechtfertigten die intensiven prä- und neonatalen therapeutischen Bemühungen bei Kindern mit schwerster Rh-Erythroblastose.

3. Eigenes Untersuchungsgut und Methodik

3.1. Die Patienten

In der Zeit von Oktober 1973 bis Dezember 1977 wurden bei 19 Schwangerschaften insgesamt 4o IUT versucht, von denen 37 gelangen.

Von den 19 pränatal transfundierten Kindern starben sechs in utero, weitere vier innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt und eines im Alter von 13 Tagen.

Von den acht überlebenden Kindern zogen zwei 1976 mit ihren Eltern in die Türkei zurück. Trotz intensiver Bemühungen, war es nicht möglich, den Aufenthaltsort zu erfahren, um ein Bild über ihren derzeitigen Zustand zu bekommen. Somit waren es sechs Kinder, die einer Nachuntersuchung unterzogen werden konnten.

3.2. Die Blutuntersuchungen

Bei allen Schwangeren wurden die ABO- und Rh-Blutgruppenmerkmale bestimmt (Testerythrozyten und Antiseren der Firma Biotest). Der Antikörper-Nachweis erfolgte mit dem indirekten Coombs-Test (Testerythrozyten Biotest Cell P, Anti-Humanglobuline der Firma Dade und Ortho). Außerdem wurde untersucht, ob der Antikörper-Titer (Agglutinationstiter) in der Verdünnung 1:1o, bzw 1:4o positiv war.

Bei den Neugeborenen wurden normalerweise unmittelbar nach der Geburt die ABO- und Rh-Blutgruppenmerkmale bestimmt und der Antikörpertest (direkter Coombs-Test) durchgeführt (Antihumanglobuline der Firmen Dade und Ortho), soweit dies auf Grund des unterschiedlich hohen Anteils an HbA-Zellen möglich war. Der Anteil der HbF-enthaltenden Erythrozyten wurde nach der Methode von KLEIHAUER und Mitarbeiter (7o) bestimmt. Es wurde die Hämoglobinkonzentration des Fersenblutes mit der Cyanhämiglobinmethode ermittelt; außerdem wurde ein Differentialblutbild angefertigt und die Höhe des Bilirubins im Serum des Nabelschnurblutes (nach der Methode JENDRASSIK und GRÓF) vorgenommen. Für spätere Bestimmungen wurde Fersenblut verwendet. Leider wurde gelegentlich die Ermittlung des einen oder anderen Parameters unterlassen.

3.3. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Rh-negativen Schwangeren

An der I. UFK München wird bei der Erstuntersuchung einer Rh-negativen graviden Patientin nach Antikörpern gefahndet (siehe Abb. 3, Seite 26). Ist der Antikörper-Befund positiv, kommt der genau zu erhebenden geburtshilflichen Anamnese große Bedeutung zu. Oft ist die Immunisierung durch eine vorausgegangene Schwangerschaft oder eine Fehlgeburt, seltener durch eine früher erfolgte Fremdblutinjektion oder eine nicht gruppengleiche Bluttransfusion verursacht.

Als belastet bezeichnen wir die Anamnese, wenn bei vorausgegangenen Rh-positiven Kindern postpartal eine Austauschtransfusion notwendig war, wenn es zur Geburt eines hydropischen Kindes oder zum intrauterinen oder postpartalen

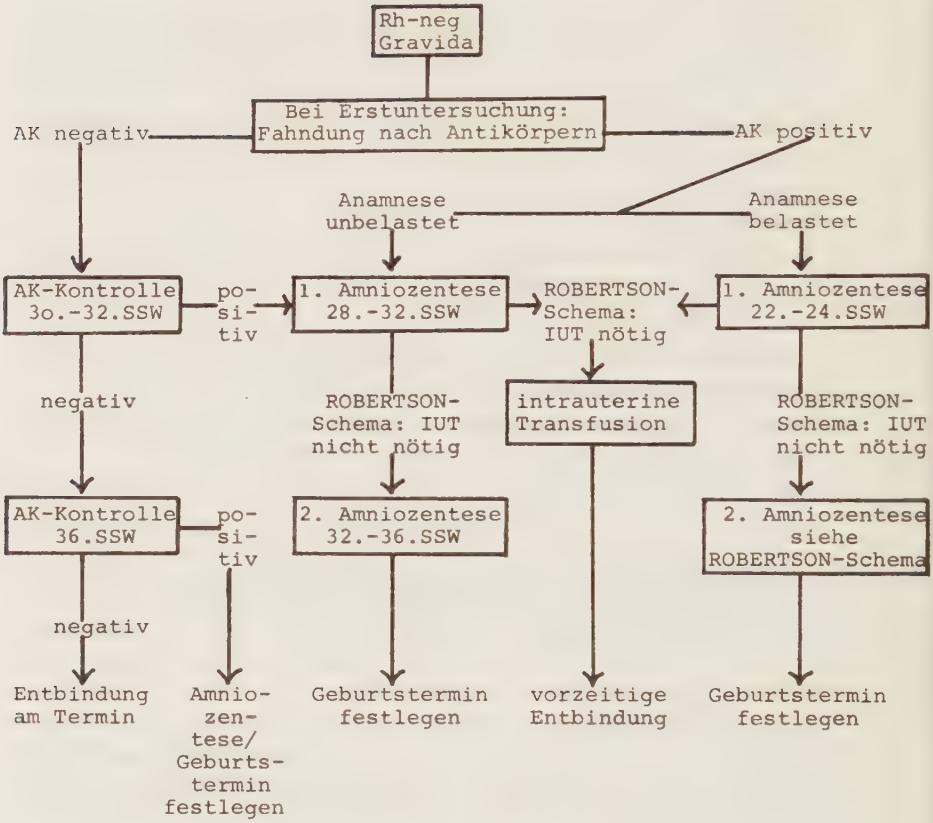

Abb. 3. Schema über das Vorgehen bei Verdacht auf Blutgruppen unverträglichkeit in der Gravidität

Tod kam. Bei belasteter Anamnese soll die erste Amniozentese zwischen der 22. und 24.SSW erfolgen.

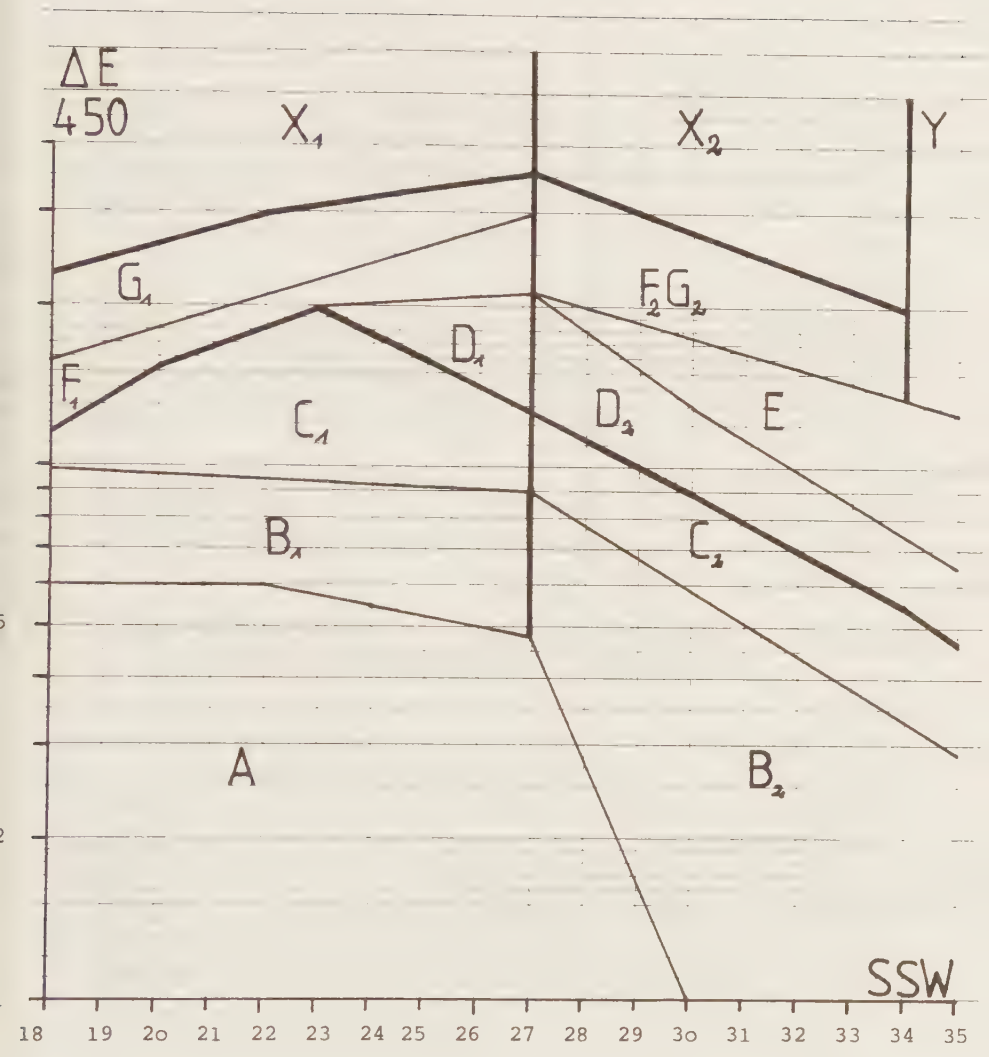

Abb. 4. Fruchtwasser-Diagramm nach ROBERTSON (119).
Beschreibung im Text und in Tabelle 1, Seite 28.

Delta E 45o bei 1. Amniozentese in Zone	weitere Amniozentesen	Entbindung
A	alle 4 Wochen	wenn kein Anstieg am Termin
B_1, B_2	" 4 "	"
C_1, C_2	" 3 "	bei C_2 → 39. SSW
D_1, D_2, F_1	" 2 "	bei D_2 → 38. SSW
E, G_1	wöchentlich	bei E → 35.-37. SSW
F_2G_2	"	35. SSW
X_1, X_2	intrauterine Transfusion	
Y	sofort	

siehe auch Text

Tab. 1. Beschreibung der Zonen im Fruchtwasser-Diagramm nach ROBERTSON (119) von Abbildung 4, Seite 27.

Die Entscheidung über das weitere Vorgehen richtet sich bei uns seit 1974 nach der Lage des Delta E 45o-Wertes im Fruchtwasser-Diagramm nach ROBERTSON (Abb. 4, Tab. 1). Liegt der Delta E 45o-Wert in den Zonen X_1 oder X_2, ist eine so schwere Schädigung des Feten zu erwarten, daß eine IUT in jedem Fall indiziert ist. War bei vorausgegangenen Schwangerschaften eine Austauschtransfusion notwendig, ist die IUT indiziert, wenn der Delta E 45o-Wert in die Zonen F_1, G_1 oder F_2G_2 zu liegen kommt. Weist die geburtshilfliche Anamnese aber einen intrauterinen Fruchttod, einen neonatalen Tod oder einen Abort auf, verursacht durch Rh-Inkompatibilität, sollte die IUT schon vorgenommen werden, wenn Delta E 45o oberhalb der "unaffected line", also auch in den Zonen D_1, D_2, bzw. E liegt (119).

Die IUT wird im Abstand von 1o bis 21 Tagen - abhängig von der Anamnese, vom erwarteten Schweregrad der kindlichen Schädigung und vom Gestationsalter - bis zur 32.-34. SSW wiederholt. Nach weiteren 1o bis 14 Tagen wird die Geburt eingeleitet und die Schwangerschaft beendet.

3.4. Amniozentese und spektrophotometrische Fruchtwasseruntersuchung

Mittels der Amniozentese, im deutschen Schrifttum auch transabdominale Amnionpunktion genannt, wird nach vorheriger Ultraschall-Plazentalokalisation und nach Lokalanästhesie der Haut unter Ultraschall-Sicht zwischen 5 und 2o ml Fruchtwasser gewonnen (25). Ist für die nächsten Tage eine IUT vorgesehen, werden anschließend 1o bis 5o ml 58%-iges Urovison (Firma Schering) und etwa 1o ml Lipiodol-Ultrafluid (Firma Byk Gulden) (73) als Kontrastmittel in die Amnionhöhle injiziert. Die gewonnene Fruchtwasserprobe wird sofort 15 min bei 1o ooo g zentrifugiert und anschließend spektrophotometrisch untersucht. Um die von Fruchtwasser zu Fruchtwasser unterschiedliche Untergrundabsorption (78) korrigieren zu können, wird das Absorptionsspektrum von 7oo - 3oo nm kontinuierlich gemessen und, im Unterschied zu LILEY, linear gegen die Wellenlänge aufgetragen (Spectrophotometer Beckman DB-G mit 1o inch-Schreiber, 1,o inch/min, Firma Grating). Zur Subtraktion des Untergrundes wird eine Hilfskurve mit dem Kurvenlineal gezeichnet, dergestalt, daß die beiden asymptotischen Äste der Absorptionskurve zu einer hyperbelartigen Figur verbunden werden (77). Als Maß für die Bilirubinkonzentration im Fruchtwasser und damit als Grad der fetalen Schädigung (7, 84) gilt die "korrigierte Extinktion

Delta E 45o" (77), d.h., die Differenz zwischen der Absorptionskurve und der Hilfskurve bei 45o nm (Abb. 5).

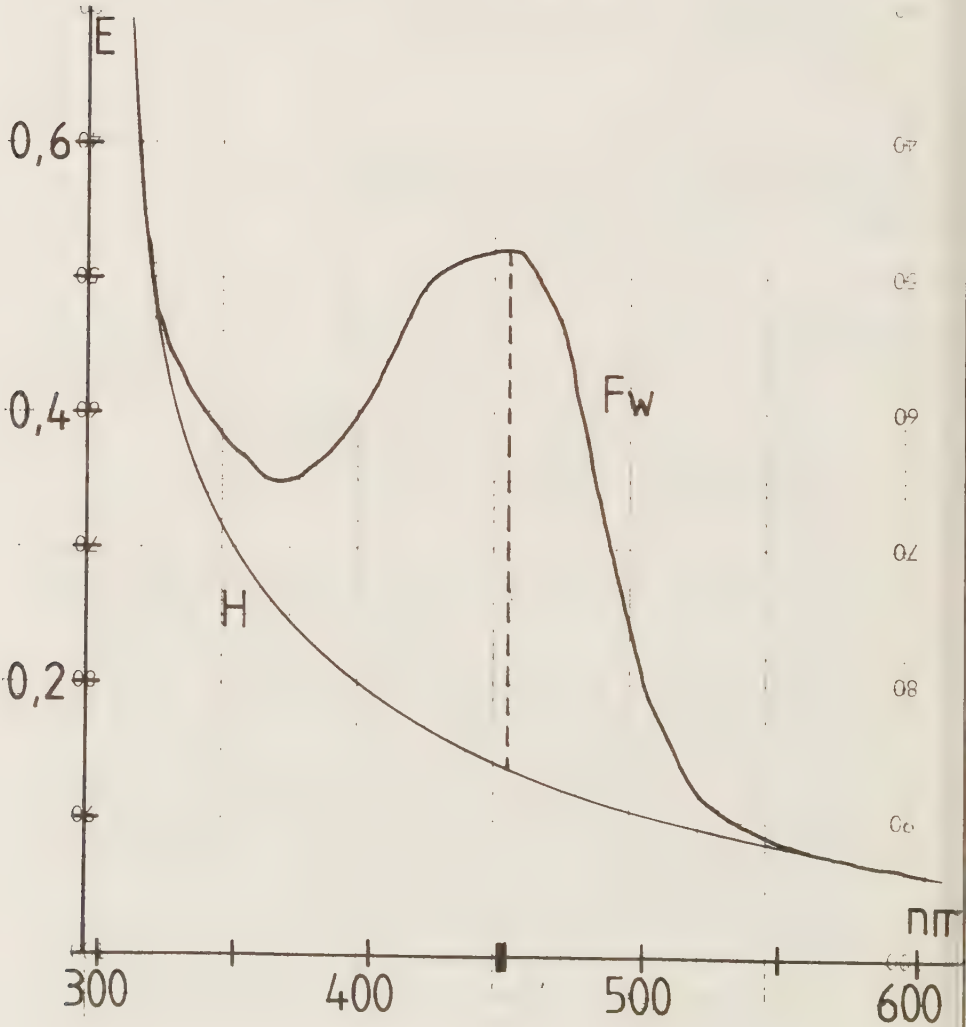

Abb. 5. Absorptionsspektrum eines Fruchtwassers mit nachweisbarem Bilirubin (Fw) und Hilfskurve (H) zur Ermittlung der korrigierten Extinktion Delta E 45o. Nach KUSS 1972 (77).

Beim Vergleich von Delta E 45o-Werten, die sowohl nach der LILEYschen Methode mittels einer Hilfsgeraden (s. S. 17), als auch nach der oben beschriebenen Technik mit der Hilfskurve gewonnen wurden, ergab sich keine Differenz (1o1, 77).

Zwischen dem von uns so gewonnenen Delta E 45o-Wert und der Hb-Konzentration eines Kindes im Nabelschnurblut als dem zuverläßigsten Kriterium für den Schweregrad der Rh-Erythroblastose (96, 125) besteht ein Korrelationskoeffizient von - o,6238 (6o).

3.5. Durchführung der intrauterinen Transfusion

Am Tag nach der Amniozentese, bei der das Kontrastmittel injiziert wurde, wird eine Abdomen-Übersichtsaufnahme angefertigt und durch röntgenpositive Darstellung des fetalen Darmes nachgewiesen, daß das Kind das Kontrastmittel geschluckt hat. Unter sterilen Verhältnissen wird über eine Bildverstärker-Fernsehkette die Punktionsstelle im Bereich der Bauchhaut festgelegt und nach Lokalanästhesie mit 1%-iger Scandicain-Lösung ein knapp 5 mm langer Hautschnitt gelegt. Unter Röntgenkontrolle wird die Punktionsnadel (Firma Hona, Marke Meisterschliff) auf das Kontrastmitteldepot im kindlichen Abdomen zugeführt. Wenn man innerhalb der Peritonealhöhle des Feten ist, wird der Troikart entfernt und ein Epidural-Katheter (Firma Portex) durch die Punktionsnadel eingeführt. Nach versuchter Aszitesaspiration wird Kontrastmittel eingegeben, das sich bei korrekter Katheterlage in typischer Weise verteilt (111). Der Katheter wird bis etwa 1o cm über dem Ansatzstück eingeführt. Die Punktionsnadel wird entfernt, der Katheter etwa 1o - 15 cm zurückgezogen

und fixiert. Die Patientin wird jetzt in den Kreißsaal transportiert. Hier wird die dem Gestationsalter des Feten entsprechende Menge [1o x (SSW - 2o), nicht über 1oo ml; 17] Erythrozytenkonzentrat der Blutgruppe O, Rhesus negativ, Kell negativ transfundiert. Nach Beendigung der IUT - pro Stunde werden etwa 3o ml transfundiert - wird der Katheter entfernt, die Patientin über zwei Stunden im Kreißsaal mit Cardio-Tokographie und weiter noch einige Tage stationär beobachtet.

3.6. Die Beurteilungskriterien der Nachuntersuchung

Die von Kinderärzten betreuten Kinder wurden einbestellt und gewöhnlich folgenden Untersuchungen unterzogen:

- Allgemeine körperliche Untersuchung mit Bestimmung der Alters/Größen- und Größen/Gewichtsbeziehung (76).
- Neurologische Untersuchung (Reflexe, motorisches Verhalten).
- EEG und Echo-Enzephalogramm.
- Denver Developmental Screening Test (43, 4o) mit den Bereichen Grobmotorik, Sprache, Feinmotorik und Adaptation, sozialer Kontakt.
- Entwicklungsphysiologische Untersuchungen, wobei bis Ende 12. Monat die "Entwicklungsphysiologische Tabellen für das Säuglingsalter" (57) und von Anfang 13. bis Ende 24. Monat die "Funktionelle Entwicklungsdiagnostik im 2. Lebensjahr" (56) verwendet wurden.
- Beurteilung von Hörvermögen und Sprachverständnis.
- Spiegelung des Augenhintergrundes.
- Bestimmung des Rh-Faktors.

4. Ergebnisse

4.1. Übersicht über die 19 Schwangerschaften (pränatale Daten)

Tabelle 2 (S. 34) gibt einen Überblick über wesentliche pränatale Daten der 19 Schwangerschaften, die unser Untersuchungsgut repräsentieren.

4.2. Diagnostische Ergebnisse

4.2.1. Anamnese und Antikörper-Titer

Teilt man die Schwangeren ihrer Anamnese nach in vier Gruppen ein (96), so ergibt sich folgendes Bild:

Gruppe	Anzahl
I = kein Hinweis auf Rh-Erythroblastose in der geburtshilflichen Anamnese	1
II = mindestens ein Kind an Rh-Erythroblastose erkrankt, deswegen postpartale Austauschtransfusionen, aber nicht daran gestorben	5
III = mindestens ein Kind an Rh-Erythroblastose erkrankt und post partum daran gestorben	3
IV = mindestens ein intrauteriner Fruchttod infolge Rh-Erythroblastose	1o

Diese Zusammenstellung zeigt, daß zwei Drittel der Mütter mindestens ein Kind durch Rh-Erythroblastose verloren hatten.

Tab. 2. Pränatale Daten der 19 Schwangerschaften

Patient	Anamnese Gruppe	AK-Titer SSW	AK-Titer Höhe	Amniozentese SSW	Amniozentese Delta E	I U T Anzahl	I U T SSW	I U T Menge
1. Ba	IV	17	4o+	27	o,245	2+	27	7o
		2o	1o+	27	o,25		3o	9o
		25	1o+	3o	o,2			
2. Da	IV	22/23	4o+	25	o,22	3+	29	9o
		24	4o+	27	o,26		31/32	1oo
		25	4o+	29	o,28		34	1oo
3. Fl	II	13	4o+	24	o,3	3+	26	6o
		19/2o	4o+	26	o,34		29	9o
		24	4o+	29	o,32		32	1oo
				31	o,31			
4. Hö	IV	14/15	1o+	23	o,43	3+	23	3o
		16	1o+	26	o,4		26	6o
				28	o,9		28	6o
5. Hu	IV			26/27	o,41	1+	27	1oo
6. Kr	IV	25	1o+	25	o,31	4+	26	5o
				31	o,18		28	75
				34	o,13		31	1oo
							34	1oo
						1-	28	-
7. Me	II	21	4o+	24	o,37	1+	25	4o
				28	o,52	1-	28	-
8. Mi	II	2o	4o+	24	o,29	1+	25	4o
				25	o,34			
9. Ne	IV	12	4o+	22/23	o,26	1-	25	-
				25	o,34			
1o. Ni	I	3o	4o+	3o/31	o,16	1+	34/35	1oo
				32	o,18			
				33	o,19			
				34	o,18			
11. Pe	II	17	4o+	24	o,2	3+	26/27	5o
		22	4o+	26	o,33		3o	1oo
				26	o,35		33	1oo
12. Pö	IV	16/17	4o+	25	o,21	2+	27	1oo
		24	1o+	26	o,54		29/3o	9o
13. Ra	II	19	‹1o	32	o,25	1+	33	1oo
		32	‹1o					
14. Ri	IV	12	4o+	22	o,385	1+	22	4o
15. Sc	III	1o/11	4o+	26	o,25	2+	27	8o
		13/14	4o+	27	o,25		3o	1oo
16. Sc	III	13/14	4o+	23	o,23	2+	25	7o
				25	o,38		28	1oo
17. St	III	7	4o+	23	o,19	4+	26	6o
		27	4o+	26	o,39		29	8o
				31	o,28		31	1oo
							32	1oo
18. Ti	IV	28/29	4o+	3o	o,18	2+	31	8o
				3o	o,17		34	1oo
19. Ti	IV	29	1o+	29	o,23	1+	29	1oo

Der Antikörpertiter war bei einer Patientin (13. Ra) bei allen Bestimmungen kleiner als 1:1o, in allen anderen Fällen immer darüber.

4.2.2. Spektrophotometrie des Fruchtwassers

In untenstehender Abbildung 6 sind die Delta E 45o-Werte aller 19 Schwangerschaften vor der ersten IUT im Fruchtwasser-Diagramm nach ROBERTSON (119) aufgetragen.

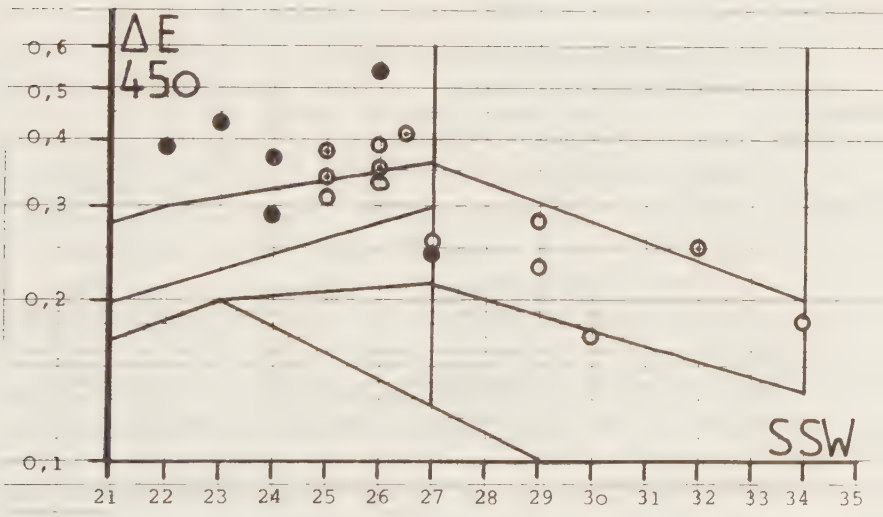

Abb. 6. Delta E 45o-Werte aller Schwangerschaften vor der ersten IUT. Die intrauterinen Fruchttode sind mit ●, die postnatal Verstorbenen mit ⊙ und die Überlebenden mit ○ gekennzeichnet.

Zwölf Delta E 450-Werte liegen vor der ersten IUT in der Zone X_1, bzw. X_2, also in dem Bereich, der nach ROBERTSON in jedem Falle eine IUT notwendig macht (119). Die übrigen Werte liegen vor der ersten IUT in der Zone F_1, G_1 oder F_2G_2, Bereiche, bei denen es angezeigt ist, eine IUT durchzuführen, wenn die geburtshilfliche Anamnese im Sinn der Gruppe II belastet ist.

4.3. Therapeutische Ergebnisse

4.3.1. Ergebnisse der intrauterinen Transfusion

4.3.1.1. Mütterliche Komplikationen

Bei einer Patientin (7. Me) mußte eine Hysterektomie vorgenommen werden, nachdem einen Tag nach nicht gelungener IUT - bei totaler Vorderwandplazenta - Symptome einer ausgedehnten vorzeitigen Plazentalösung, nebst einer Verbrauchskoagulopathie auftraten und der intrauterine Fruchttod festgestellt wurde. Zwei Patientinnen (9. Ne, 13. Ra) bekamen jeweils kurz nach der letzten IUT zwischen 39°C und 40°C Fieber. Es setzten vorzeitige Wehen ein und beide hydropischen Kinder starben noch am Tag der Geburt.

Bei insgesamt acht Patientinnen kam es zu vorzeitigen Wehen und viermal ging vorzeitig Fruchtwasser ab.

4.3.1.2. Intrauterine Fruchttode

Patient	Zeitpunkt des intrauterinen Fruchttodes	Entbindung	Zustand der Frucht
1. Ba	31 SSW; 5 Tage nach letzter IUT	vorz. Frucht wasserabgang	Hydrops univ.
4. Hö	31 SSW; 3 Wochen nach letzter IUT	vorz. Frucht wasserabgang vorz. Wehenbeginn	massiver Hydrops Mazeration I^{o}
7. Me	28 SSW; 1 Tag nach letzter IUT	Hysterektomie	Mazeration I - II^{o} sonst keine Angabe
8. Mi	26/27 SSW; 11 Tage nach letzter IUT	keine Angaben, da Abort alieno loco	
12. Pö	31/32 SSW; 13 Tage nach letzter IUT	i.v.-Einleitung; Bracht' Manualhilfe	hochgradiger Hydrops; Mazeration III^{o}
14. Ri	25 SSW; 19 Tage nach letzter IUT	i.v.-Einleitung	keine Angaben

Tab. 3. Übersicht über die intrauterinen Fruchttode

Bei den sechs Fällen dieser Gruppe wurden zehn IUT versucht, von denen neun gelangen. Mit Delta E 45o 0,54 (12. Pö) und 0,43 (4. Hö) vor der ersten IUT waren hier die höchsten Bilirubinextinktionswerte unseres Patientengutes zu verzeichnen. Der durchschnittliche Delta E 45o-Wert vor der ersten IUT war mit o,39 deutlich höher als in den anderen Gruppen. Auch sind in dieser Gruppe die Feten, an denen in der 22.SSW (14. Ri) und 23. SSW (4. Hö) die frühesten IUT unserer Be-

handlungsreihe vorgenommen wurden.

Der intrauterine Fruchttod wurde zwischen einem Tag und drei Wochen nach der letzten IUT festgestellt. Drei Kinder hatten einen z.T. ausgeprägten Hydrops entwickelt. Diesbezügliche Angaben über die anderen Totgeburten sind unvollständig.

In der geburtshilflichen Anamnese finden sich keine nennenswerten Unterschiede zu den anderen Gruppen.

4.3.1.3. In der Neonatalperiode verstorbene Kinder

Patient	Entbindung	Zustand	Lebens-dauer	Todesursache
5. Hu	28. SSW, 3 Tage nach letzter IUT, vorz. Fruchtwasserabgang. Spiegelgeburt.	Hydrops, Schnapp-atmung	8 min	Grunderkrankung, Unreife
9. Ne	25. SSW, 3 Stunden nach letzter IUT, vorz. Wehenbeginn. 39,4° C Fieber. Spontangeburt.	Hydrops, hochgradige Unreife	3o min	Grunderkrankung, Unreife
11. Pe	36/37. SSW i.-v.-Einleitung und Blasensprengung. Sectio wegen drohender kdl. Asphyxie.	Hydrops	ca. 1o Std	Grunderkrankung
13. Ra	33. SSW, kurz nach letzter IUT, vorz. Wehenbeginn. 39,6° C Fieber. Spiegelgeburt.	Hydrops, starker Ikterus	ca. 24 Std	Grunderkrankung
16. Sc	29. SSW, 4 Tage nach letzter IUT, vorz. Wehenbeginn. Blasensprengung und Spontangeburt.	hochgradige Unreife	13 Tage	Klebsiellensepsis, Pneumonie

Tab. 4. Übersicht über die postnatal verstorbenen Kinder

Auch hier zeigt die geburtshilfliche Anamnese keine wesentlichen Auffälligkeiten im Vergleich zu den anderen Gruppen.

Die Delta E 45o-Werte lagen vor der ersten IUT alle in den Zonen X_1 oder X_2 des ROBERTSON-Schemas, einmal über o,4 in der 26./27. SSW (5. Hu). Der Durchschnittswert vor der ersten IUT war Delta E 45o 0,34.

Acht IUT wurden versucht, von denen sieben gelangen.

In drei Fällen (9. Ne, 13. Ra, 16. Sc) setzten die Wehen vorzeitig ein, wenige Stunden bis vier Tage nach der letzten IUT. Einmal (5. Hu) ging drei Tage nach der letzten IUT vorzeitig Fruchtwasser ab. Die Kinder dieser vier Patientinnen wurden bei einem Gestationsalter von 25 bis 33 Wochen vaginal entbunden. Die Lebensdauer betrug acht Minuten bis 13 Tage. Die Therapie beim letztgenannten Kind (16. Sc) war zunächst erfolgreich, bis es am 13. Tag wegen einer Pneumonie und einer Klebsiellensepsis ad exitum kam. Zwei Kinder (5. Hu, 9. Ne) starben an der Grunderkrankung und der z.T. hochgradigen Unreife, eines (13. Ra) an den Folgen der Rh-Erythroblastose.

Bei einem Kind (11. Pe) wurde die Geburt zum vorgesehenen Zeitpunkt in der 36./37. SSW i.v.-medikamentös eingeleitet und wegen drohender kindlicher Asphyxie mit einer Sectio caesarea vollendet. Es hatte bereits einen ausgedehnten Hydrops entwickelt, zeigte einen Apgar von 1 bei 1 min, 2 bei 5 min, 4 bei 1o min, 8 bei 3o min und verstarb trotz intensivsten Bemühungen noch am selben Tag.

4.3.1.4. Überlebende Kinder

Patient	Entbindung	Geschlecht Zustand	Gewicht Länge	Hb g%	Hkt	HbF %
2. Da	36. SSW i.v.-Einleitung, Spontangeburt.	männlich. Hydrops, Aszites, starker Ikterus	319o g 49 cm	1o,9	35	4o
3. Fl	32./33. SSW, 7 Tage nach letzter IUT, vorz. Fruchtwasserabgang. Resectio.	weiblich. Hydrops, Unreife, Atem-insuff.	282o g 44 cm	9,5	3o	3o
6. Kr	36. SSW Sectio.	männlich. leichte Ödeme, Ikterus	2875 g 49 cm	11,4	34	45
1o. Ni	35. SSW, 2 Tage nach letzter IUT, vorz. Wehenbeginn. Sectio.	männlich. leichte Ödeme, Ikterus	235o g 46 cm	15,1	45	9o
15. Sc	3o. SSW, 1 Tag nach letzter IUT, vorz. Wehenbeginn. Spontangeburt.	männlich. hochgradige Unreife, Ikterus	132o g 39 cm	18,6	57	nb
17. St	34. SSW Sectio.	weiblich. Ikterus, Atem-insuff.	195o g 47 cm	21,5	57	nb
18. Ti	35. SSW Sectio.	männlich. Ikterus	234o g	11,4	37	5o
19. Ti	3o. SSW, 6 Tage nach letzter IUT, vorz. Wehenbeginn. Spontangeburt.	weiblich. Unreife, Ikterus, Atem-insuff.	1o9o g 36 cm	5,5	16	nb

Tab. 5/I. Übersicht über die lebenden Kinder (1. Teil)
nb = Wert wurde nicht bestimmt

Patient	Rhesus Coombs	pH (min) bei Alter	Bili (max) bei Alter	Apgar 1, 5, 1o min	ATT	Sonstiges
2. Da	+/(+)	7,18 mit 5 min	18 mg% Gesamt mit 31,5 Std	9, 1o, 1o	6	mittelschweres RDS, Fototherapie, mit 1/2 Jahr Herniotomie bds.
3. Fl	+/+	7,22 mit 9o min	16,1 mg% Gesamt mit 38 Std	2, 6, 6,	5	44 Tage Intubation, Fototherapie, schwerer Verlauf.
6. Kr	-/+	7,33 mit 7 min	17,5 mg% indir. mit 72 Std	5, 1o, 1o	6	Leber-, Milzvergrößerung, Fototherapie, mit 2 Monaten Bluttransfusion, da Hb 7 g%.
1o. Ni	+/+	7,11 bei Geburt	12,7 mg% indir. mit 43 Std	2, 8, 9	6	geringe intercostale Einziehungen, geringes Nasenflügeln, Fototherapie.
15. Sc	+/+	7,23 bei Geburt	13,4 mg% indir. mit 6,5 Tagen	7, 8, 8	8	Leber vergrößert, mit 3 Monaten Herniotomie re.
17. St	-/-	7,21 mit 2oo min	8,8 mg% indir. mit 7o min	9, 1o, 1o	2	zeitweise Apnoen, Hypoglykämie, Fototherapie, 2 Warmbluttransfusionen.
18. Ti	+/+	7,23 bei Geburt	15,1 mg% Gesamt mit 39,5 Std	9, 9, 9	5	wurde beatmet.
19. Ti	+/+	7,15 mit 25 min	nb	3, 9, nb	4	RDS, 3 Wochen Intubation.

Tab. 5/II. Übersicht über die lebenden Kinder (2. Teil)

pH (min) = geringster pH-Wert

Bili (max) = höchster Bilirubin-Wert; es ist angegeben, ob es sich um Gesamt- oder indirektes Bilirubin handelt

ATT = Austauschtransfusionen

nb = dieser Wert wurde nicht bestimmt

Durchschnittlich gesehen war in dieser Gruppe die geburtshilfliche Anamnese etwas stärker belastet, als in den anderen Gruppen.

Der Delta E 45o-Wert lag vor der ersten IUT immer in Bereichen des ROBERTSON-Schemas, die unter Berücksichtigung der geburtshilflichen Anamnese eine IUT für angezeigt halten. Der durchschnittliche Delta E 45o vor der ersten IUT lag bei o,27.

Von 21 versuchten IUT gelangen 2o und zwar bei jeweils zwei Schwangeren je eine, zwei, drei und vier IUT. Bei einer Patientin (6. Kr) wurden zwei der vier gelungenen IUT in der Universitäts-Frauenklinik und -Poliklinik Hamburg-Eppendorf von SCHULTZE-MOSGAU und FISCHER durchgeführt. Ein IUT-Versuch gelang bei dieser Patientin, ebenfalls in Hamburg, nicht.

Das Schwangerschaftsalter betrug vor der ersten IUT in allen Fällen mehr als 25 Wochen, durchschnittlich 28,5 Wochen.

Die Beendigung der Schwangerschaft erfolgte vier mal zum vorgesehenen Zeitpunkt (2. Da, 6. Kr, 17. St, 18. Ti), dabei in drei Fällen mit Sectio, bzw. Resectio. Viermal traten vorzeitige Wehen, bzw. vorzeitig Fruchtwasser auf, ein bis sieben Tage nach der letzten IUT. Hier erfolgte die Geburt zweimal spontan (15. Sc, 19. Ti) und zweimal mit Sectio (3. Fl, 1o. Ni).

Bei der Geburt hatten die Kinder ein Gestationsalter von 3o bis 36 Wochen.

Zwei Kinder hatten schon einen Hydrops universalis entwickelt (2. Da, 3. Fl), zwei weitere hatten leichte Ödeme (6. Kr, 1o. Ni). Alle Kinder waren mehr oder minder ausgeprägt ikte-

risch. Ein Kind hatte Hämatome am Rücken (15. Sc) und eines einzelne Petechien (17. St).

Fünf Kinder benötigten nach der Geburt intensive Sofortthe-rapie (2. Da, 3. Fl, 1o. Ni, 15. Sc, 19. Ti). Alle Kinder erhielten zwischen zwei und acht Austauschtransfusionen, durchschnittlich 5,25.

Die Hb-Konzentration im Nabelvenenblut lag zweimal unter 9 g% (3. Fl, 19. Ti) und sechsmal darüber im Bereich von 9,5 - 21,5 g% Hb.

Die Rhesus-Faktor-Bestimmung post partum ergab bei zwei Kindern ein negatives Ergebnis (6. Kr, 17. St). Der Coombs-Test fiel einmal negativ (17. St) und einmal fraglich (2. Da) aus.

Bei zwei Kindern trat ein RDS auf (2. Da, 19. Ti), zwei wurden bis zu 44 Tage intubiert (3. Fl, 19. Ti). Bei einem Kind traten geringe intercostale Einziehungen und geringes Nasenflügeln auf (1o. Ni).

Bei einem Kind (6. Kr) mußte nach 2 Monaten eine Bluttransfusion vorgenommen werden, da der Hb-Gehalt auf 7 g% gesunken war.

Fünf Kinder (2. Da, 3. Fl, 6. Kr, 1o. Ni, 17. St) wurden einer Fototherapie unterzogen.

Bei einem Kind (2. Da) wurde mit 1/2 Jahr eine beidseitige Herniotomie vorgenommen, bei einem anderen (15. Sc) auf der rechten Seite.

4.3.1.5. Erfolg der intrauterinen Transfusion

Anzahl der Patienten, bei denen eine IUT versucht wurde	19
Anzahl der Patienten, bei denen eine IUT durchgeführt wurde	18 (✘)
Überlebende Kinder (2o gelungene IUT)	8
Neonatal verstorbene Kinder (7 gelungene IUT)	5
Intrauterine Fruchttode (1o gelungene IUT)	6

(✘) Bei einer Patientin (9. Ne) wurde lediglich eine IUT versucht, die nicht gelang. Die Wehen setzten wenige Stunden nach dem mißlungenen Versuch - in der 25. SSW - ein, das Kind verstarb nach 3o Minuten.

4.3.2. Ergebnisse der Nachuntersuchung

Wie schon erwähnt, waren zwei in die Türkei verzogene Kinder (18. Ti, 19. Ti) für uns nicht erreichbar, so daß leider keine Befunde über deren Status praesens vorliegen. Unter Punkt 4.3.3. werden die Daten aufgeführt, die anläßlich der Abschlußuntersuchung der stationären Behandlung post partum erhoben wurden.

Die folgende Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Nachuntersuchung.

Patient	Kind	Alter z.Zt. der Nach-Us.	somatische Unters.	neurolog. Unters.	EEG und Echo-Enzephalogramm
2. Da	M.D. ♂	8 Mon	o.B.	unauff.	nb, nb
3. Fl	B.F. ♀	21 Mon	kleinere Narben, sonst o.B.	unauff.	altersentspr. (4 Mon), o.B. (3 Mon)
6. Kr	G.K. ♂	44 Mon	o.B.	unauff.	altersentspr. (14 Tg), nb
1o. Ni	W.N. ♂	11 Mon	o.B.	unauff.	altersentsprechend, o.B.
15. Sc	S.S. ♂	43 Mon	o.B.	unauff.	altersentsprechend, leichte allg. Ventrikelerweiterung einer Frühgeburt entsprechend
17. St	A.S. ♀	12 Mon	kleinere Narben, sonst o.B.	unauff.	nb, nb

Tab. 6/I. Überblick über die Ergebnisse der Nachuntersuchung (1. Teil).

nb = diese Untersuchung konnte nicht durchgeführt werden

4.3.2.1. Alter zur Zeit der Nachuntersuchung

Die sechs erreichbaren Kinder waren zur Zeit der Nachuntersuchung zwischen acht und 44 Monaten alt (jeweils dem Konzeptionsalter entsprechend). Der Durchschnitt lag bei 23,3 Monaten.

Kind	DDST	Entwicklungsphys. Untersuchungen	Hörvermögen/ Sprachverständnis	Augenhintergrund	Rhesus Faktor
M.D.	altersgem.	kein Rückstand	nb, nb	unauff (3Mon)	+
B.F.	altersgem.	Sprechalter von 19 Mon; sonst kein Rückstand	evtl leichte Hochtoneinschränkung, Spontansprache evtl etwas verzögert	unauff (1Mon)	+
G.K.	altersgem.	nb	nb, nb	nb	+
W.N.	altersgem.	kein Rückstand	unauffällig, altersentspr.	nb	+
S.S.	altersgem.	nb	normal, gut	unauff	+
A.S.	altersgem.	kein Rückstand	unauffällig, altersentspr.	unauff (6 Wo)	+

Tab. 6/II. Überblick über die Ergebnisse der Nachuntersuchung (2. Teil).

DDST = Denver Developmental Screening Test (43,4o)
nb = diese Untersuchung konnte nicht durchgeführt werden

4.3.2.2. Allgemeine körperliche Untersuchung

Bis auf verschieden lokalisierte Narben waren alle Kinder somatisch unauffällig. Kind M.D. hatte beidseits unauffällige Herniotomienarben und Kind S.S. eine unauffällige Herniotomienarbe rechts. Bei Kind A.S. war über der linken Niere und über dem rechten Knie jeweils eine kleine Narbe. Kind B.F. hatte zwei stecknadelkopfgroße Narben unterhalb der rechten Scapula und eine knapp 1 cm lange Narbe am

rechten Unterbauch.

Nach den Percentilkurven zur Bestimmung der Alters/Größen- und der Größen/Gewichtsbeziehung (76) liegen alle Werte zwischen der 25. und 9o. Perzentile.

4.3.2.3. Neurologische Untersuchung

Bei allen Kindern waren die Reflexe und das motorische Verhalten unauffällig.

4.3.2.4. EEG und Echo-Enzephalogramm

Zur Zeit der Nachuntersuchung konnte nur bei zwei Kindern (W.N., S.S.) ein EEG und ein Echo-Enzephalogramm erhoben werden. Bei beiden war das EEG altersentsprechend, bei Kind S.S. zeigte das Echo-Enzephalogramm eine leichte allgemeine Ventrikelerweiterung einer Frühgeburt entsprechend.

Von zwei Kindern (B.F., G.K.) liegen die Befunde aus der stationären Zeit der Postnatalperiode vor. Das EEG war jeweils altersentsprechend, das Echo-Enzephalogramm bei B.F. o.B., bei G.K. konnte es nicht erhoben werden.

Ein Kind war zum Zeitpunkt dieser Untersuchung nach Jugoslawien verzogen (M.D.), bei einem Kind verweigerten die Eltern diese Untersuchung (A.S.).

4.3.2.5. Denver Developmental Screening Test

Der DDST (43, 4o) war in allen untersuchten Bereichen (Sozialer Kontakt, Feinmotorik-Adaptation, Sprache, Grobmotorik) bei allen Kindern altersentsprechend.

4.3.2.6. Entwicklungsphysiologische Untersuchungen

Drei Kinder (M.D., W.N., A.S.) hatten in keinem Untertest einen Rückstand. Ein Kind (B.F.) zeigte mit 21 Monaten ein Sprechalter von 19 Monaten. Bei zwei Kindern (G.K., S.S.) konnte diese Untersuchung nicht durchgeführt werden, da für deren Alter kein entsprechendes Testmaterial zur Verfügung stand.

4.3.2.7. Hörvermögen und Sprachverständnis

Bei drei Kindern (W.N., S.S., A.S.) waren das Hörvermögen unauffällig und das Sprachverständnis altersentsprechend. Bei einem Kind (B.F.) war das Hörvermögen im Hochtonbereich evtl. etwas eingeschränkt, die Spontansprache evtl. etwas verzögert, das Sprachverständnis aber altersentsprechend. Bei zwei Kindern (M.D., G.K.) konnte diese Untersuchung nicht durchgeführt werden.

4.3.2.8. Spiegelung des Augenhintergrundes

Nur bei einem Kind (S.S.) konnte eine Augenspiegelung zur Zeit der Nachuntersuchung vorgenommen werden. Diese war unauffällig. G.K. kam nicht zu dieser Untersuchung und die anderen vier Kinder waren nicht kooperativ. Allerdings liegen von drei Kindern (M.D., B.F., A.S.) unauffällige Befunde aus dem ersten Lebensmonat vor.

4.3.2.9. Bestimmung des Rhesus-Faktors

Im Gegensatz zur Zeit unmittelbar nach der Geburt (s. S. 43) war jetzt der Rhesus-Faktor durchweg positiv.

4.3.3. Daten der beiden nicht erreichbaren lebenden Kinder

Beide Kinder sind von derselben Mutter im Abstand von zwei Jahren geboren worden.

Der Knabe hatte im Alter von zwei Monaten auffällige pathologische Befunde im neurologischen Bereich. Es bestand Verdacht auf mittelgradigen Hydrozephalus. Das extrem unreife Mädchen hatte mit 2 1/2 Monaten ein unauffälliges EEG und Echo-Enzephalogramm. Im Alter von drei Monaten wurde beim Spiegeln des Augenhintergrundes eine hohe Netzhautfalte, eine Retinopathia praematurorum und eine präretinale Glaskörperverdichtung diagnostiziert.

5. Diskussion

5.1. Der Antikörper-Titer

An der I. UFK München gilt der einfache Nachweis von Antikörpern im mütterlichen Serum als Hilfsmittel zur Einengung des Kreises der auf Blutgruppeninkompatibilität verdächtigen Schwangeren und als Indikation für die erforderliche Amnionpunktion und Fruchtwasseruntersuchung (6o). Daß Rückschlüsse aus der Höhe des Antikörper-Titers zu schweren Fehlinterpretationen in der antenatalen Diagnostik führen können, daß der Antikörper-Titer als Indikator für die Schwere der kindlichen Erkrankung unbrauchbar ist, ist schon seit langem bekannt (6, 143, 117,45, 61, 77).

Trotzdem gibt es - auch im neueren Schrifttum - immer wieder Hinweise auf die Bedeutung der Höhe des Antikörper-Titers. FISCHER (39) verzichtet bei unbelasteter Anamnese auf eine Amniozentese, wenn der Antikörper-Titer unter 16 liegt, da er der Ansicht ist, der diagnostische Eingriff der Amniozentese könne die Erkrankung des Feten verstärken, weil trotz exakter Plazentalokalisation eine Boosterreaktion durch iatrogen auf die Schwangere übertragene Rh-positive fetale Erythrozyten nicht immer zu vermeiden sei. BOCK (1o) führt bei unbelasteter Anamnese die Amniozentese erst dann durch, wenn der Antikörper-Titer bei 128 oder höher liegt. Wenn das letzte Rh-positive Kind unauffällig war und der Antikörper-Titer höher als 16 ist, hält HAMILTON (53) eine Amnionpunktion in der 3o. SSW für gerechtfertigt.

Ist aber die geburtshilfliche Anamnese belastet, ist bei keinem Autor der Antikörper-Titer ein wesentliches Kriterium

für den diagnostischen Einsatz der Amniozentese.

5.2. Die geburtshilfliche Anamnese

Auch allein auf Grund der geburtshilflichen Anamnese lassen sich keine zuverläßigen Aussagen über den Zustand des Kindes machen (143, 22, 127, 60). Andererseits wird im gesamten Schrifttum der Zeitpunkt der Amniozentese und, bei entsprechenden Fruchtwasserbefunden, die Indikation zur IUT in entscheidendem Maß von der Anamnese mitbestimmt (88, 28, 119, 53).

An der I. UFK München wird bei belasteter Anamnese - wenn also bei vorausgegangenen Kindern postpartal Austauschtransfusionen nötig waren, oder wenn es zum Auftreten eines Hydrops oder zum intrauterinen oder postnatalen Tod auf Grund einer Rh-Erythroblastose gekommen war - die Amniozentese möglichst schon in der 22.-24. SSW vorgenommen. Ist nur die Antikörper-Suchreaktion positiv, die geburtshilfliche Anamnese aber unbelastet, nehmen wir die erste Amniozentese in der 28.-32. SSW vor. Bezüglich dieses Zeitpunktes gibt es in der Literatur ähnliche (15, 28, 88), aber davon auch stark abweichende Empfehlungen.

5.3. Die Spektrophotometrie des Fruchtwassers

Unter den antenatalen diagnostischen Möglichkeiten gilt die Spektralanalyse des durch transabdominale Amnionpunktion gewonnenen Fruchtwassers als die zuverläßigste Methode zur Be-

urteilung der fetalen Gefährdung (22, 45, 95, 125, 84). Die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Voraussage wird in der Literatur mit 7o - 9o% angegeben (84, 14o, 58, 22, 45, 96).

Die Bestimmung des Delta E 45o-Wertes an der I. UFK München ist auf den Seiten 29 und 3o ausführlich dargestellt. Mit diesem Verfahren können mit einer 74%-igen Zuverläßigkeit genaue Aussagen über den fetalen Zustand gemacht werden (6o).

Die von anderen Autoren vorgeschlagenen Methoden zur Auswertung der Fruchtwasserproben - z.B. die "corrected-bilirubin-method" (13), die Bestimmung des Bilirubin-Protein-Verhältnisses (26), die Berechnung der Liquor-Ratio (72), die Angabe der Bilirubin-Konzentration in mg% (138) - erbringen keine größere Genauigkeit in der Beurteilung des Krankheitsbildes gegenüber der Messung der relativen Höhe der Extinktion bei 45o nm nach LILEY (113, 96).

5.4. Die intrauterine Transfusion

Wie schon angeführt, wird die Berechtigung der IUT als Therapiemöglichkeit schwerster Fälle von Rh-Erythroblastose heute fast einhellig unterstrichen (146, 111, 21, 141, 15, 49, 39, 11, 53, 1o3, 128). Zwei Veröffentlichungen aus jüngerer Zeit, die der IUT ablehnend gegenüberstehen (1o7, 116), berichten von höheren Überlebensraten bei den Kindern, die nur durch vorzeitige Entbindung "behandelt" worden sind.

5.4.1. Mütterliche Komplikationen

Unter mütterlichen Komplikationen werden Infektion und Blutung, aber auch vorzeitiger Fruchtwasserabgang und vorzeitige Wehen nach einer IUT verstanden (111).

Auf der ROSS CONFERENCE (92) wurde von sieben Infektionen bei 399 IUT berichtet, dreimal seien Blutungen aufgetreten. BOWMAN (21) beschreibt, daß bei einer Patientin acht Tage nach einer IUT eine Abruptio placentae, eine Hypofibrinogenämie und eine Uterusruptur aufgetreten seien, was beinahe zum Tod der Patientin geführt habe. Bei einer Patientin von FRIESEN (47) trat Fruchtwasser, das reich an thromboplastischen Substanzen ist, in den Kreislauf über und führte zu einer lebensbedrohlichen Situation. Bei knapp 1o% der 584 Patienten bei QUEENAN (112) trat eine Infektion auf, wobei vier Hysterektomien vorgenommen wurden. Bei 5% kam es zu mütterlichen Blutungen. Auch WHITFIELD (148) erwähnt, daß in 1o% der Fälle eine Infektion aufgetreten sei, die jeweils zu einer Fehlgeburt oder vorzeitigen Wehen führte. Daß bei rund 3o% der Patientinnen nach einer IUT vorzeitige Wehen auftreten, wird sowohl von QUEENAN (111, 112), aber auch von mehreren anderen Autoren berichtet (51, 35,47, 141, 148, 139, 1o).

Bei zwei unserer Patientinnen (9. Ne, 13. Ra) trat, jeweils nach der ersten IUT, die einmal (9. Ne) in der 25. SSW nicht, das andere mal (13. Ra) in der 33. SSW gelang, bis zu 39,6° C Fieber auf. Es kam zu vorzeitigen Wehen und beide Kinder, die schon einen Hydrops entwickelt hatten, starben am Tag der Geburt. Bei einer Patientin (7. Me) mit totaler Vorderwandplazenta konnte in der 25. SSW problemlos eine IUT durchgeführt werden. Einen Tag nach der nicht gelungenen zweiten IUT in

der 28. SSW traten Symptome einer ausgedehnten vorzeitigen Plazentalösung auf. Als der intrauterine Fruchttod festgestellt wurde und sich zusätzlich eine Verbrauchskoagulopathie einstellte, mußte eine Hysterektomie vorgenommen werden. Bei vier Patientinnen ging vorzeitig Fruchtwasser ab und siebenmal kam es zu vorzeitigen Wehen.

Diese bei uns auftretenden Komplikationen bewegen sich im Rahmen der Angaben, die in der Literatur berichtet werden.

5.4.2. Die intrauterine Transfusion an der I. UFK München

Von 19 Kindern, die eine IUT erhalten hatten, bzw., bei denen der Versuch einer IUT gemacht wurde, starben intrauterin sechs. 13 Kinder kamen lebend zur Welt, von denen vier in der frühen und eines in der späten Neonatalperiode (15o) starben. Die acht überlebenden Kinder entsprechen einem Anteil am Gesamtkollektiv der behandelten Feten von 42,1%.

Die folgende Tabelle 7 (S. 55) gibt einen Überblick über die IUT-Ergebnisse anderer Behandlungszentren. Leider sind diese Ergebnisse der verschiedenen Autoren untereinander nur höchst unzureichend vergleichbar, da sich Krankengut und diagnostisches und therapeutisches Vorgehen z.T. erheblich voneinander unterscheiden.

Z.B. transfundieren BOWMAN und Mitarbeiter (21) schon, wenn die Delta E 45o-Werte das obere 4/5 der Zone II des LILEY-Schemas erreichen und nicht notwendigerweise in Zone III liegen. Dabei verlängern sie die Linien, mit denen LILEY sein Diagramm in die drei Zonen einteilte, über die 27. SSW

Autor	Patienten	Anzahl IUT	Anteil überlebende Kinder in %
CONNON et al. 1967 (28)	18	3o	55,6
FRIESEN et al. 1967 (47)	5o	1oo	3o,o
BOWMAN et al. 1969 (21)	1oo	218	49,o
MARONI/SCHREINER 1969 (93)	22	-	54,5
QUEENAN 1969 (112)	591	1o74	34,3
WALKER/ELLIS 197o (141)	1o4	2o8	37,5
HOFMAN et al. 1971 (61)	23	28	43,5
SANTARELLI/BAUDELOT 1972 (123)	65	1oo	3o,8
WHITFIELD et al. 1972 (148)	17o	252	4o,6
FISCHER et al. 1975 (39)	162	326	54,9
BOCK 1976 (11)	34	51	55,9
HAMILTON 1977 (53)	82	182	67,1
I. UFK MÜNCHEN 1978	19	37	42,1

Tab. 7. Ergebnisse der intrauterinen Transfusion

übergangslos hinaus bis zur 2o. SSW zurück. FISCHER und Mitarbeiter (39) halten die IUT dann für indiziert, wenn Delta E 45o in Zone III liegt, wobei sie die Grenze zwischen Zone II und III vor der 3o. SSW auf Delta E 45o 0,2 festgelegt haben. HAMILTON (53) richtet sein Vorgehen nach dem ROBERTSON-Schema. Die Zahlen von QUEENAN (112) entstammen einer kooperativen Studie von 15 Medizin-Zentren der USA. WHITFIELD und Mitarbeiter (148) orientieren sich an der von ihnen konstruierten "action line". Wenn man aber trotz dieser Unterschiede den gewiß fragwürdigen Versuch unternimmt, aus den oben aufgeführten Erfolgs-Prozenten den Durchschnitt zu nehmen, liegen unsere Ergebnisse etwas unter dem Mittelwert.

Der Erfolg der pränatalen Blutsubstitution läßt sich aber auch am prozentualen Anteil der HbF-enthaltenden Erythrozyten des Kindes und am Hämatokrit des Nabelvenenblutes messen (39).

Kind	HbF-Zellen in %	Hämatokrit
M.D.	4o	35
B.F.	3o	3o
G.K.	45	34
W.N.	9o	45
S.S.	nb	57
A.S.	2o	57
K.T.	5o	37
S.T.	nb	16

Tab. 8. Postpartale Werte von HbF-Zellen und Hämatokrit bei unseren lebenden Kindern

nb = dieser Wert wurde nicht bestimmt

Der normale Anteil der HbF-Zellen beträgt bei Frühgeborenen über 99% (93, 39). Daß bis zu 8o% HbA-enthaltende Spendererythrozyten im Blut der überlebenden Neugeborenen vorgefunden wurde, zeugt von einem teilweise hohen Transfusionseffekt.

SANTARELLI und BAUDELOT (123) berichten, daß bei 2o überlebenden Kindern die HbF-Werte zwischen 95 und 14%, durchschnittlich bei 36,1% lagen. FISCHER und Mitarbeiter (39) ermittelten Werte für die HbF-Zellen von 62 - o,o5%, durchschnittlich 15%, und für den Hämatokrit von 54 - 13,5. Im übrigen sind sie der Meinung, daß der Anteil der HbF-Zellen, bestimmt nach der Methode von KLEIHAUER und Mitarbeiter (7o), kleiner sei,

als gemessen, da man annehmen müsse, daß bei verstärkter intrauteriner Erythrozytenregeneration infolge eines beschleunigten Erythrozytenabbaus vermehrt Erythrozyten gebildet werden, die nur das HbA enthalten und deshalb nicht mehr von den Spendererythrozyten unterscheidbar seien. Diese Annahme unterstützten und belegten sie durch Bestimmung des genetischen Rh-Rezeptors D mit ihrer Immunfluoreszenztechnik (38, 39).

5.4.3. Beziehung zwischen Schwangerschaftsalter bei der ersten intrauterinen Transfusion und dem Ergebnis der Schwangerschaft

Schlüsselt man den Zeitpunkt der ersten IUT nach Wochengruppen auf, ergibt sich folgendes Bild:

SSW	Anzahl der Kinder	intrauteriner Fruchttod	postnataler Tod	Lebende
vor 26.	6	4	2	-
26. + 27.	8	2	2	4
28. + 29.	2	-	-	2
3o. + 31.	1	-	-	1
32. + 33.	1	-	1	-
nach 33.	1	-	-	1

Tab. 9. Schwangerschaftsalter bei der ersten IUT und Ergebnis der Schwangerschaft

Die Kinder, die vor der 26. SSW die erste IUT erhielten, konnten nicht gerettet werden. Und von denen, die in der

26. und 27. SSW die erste IUT erhielten, starben noch die Hälfte. Die Beobachtung, daß Kinder nicht am Leben erhalten werden können, wenn sie schon so frühzeitig so schwer erkrankt sind, daß sie einer IUT bedürfen, findet ihre Entsprechung in der Literatur. OGBORN und Mitarbeiter (1o3) transfundierten bei 3o Kindern vor der 26. SSW das erste Mal und konnten nur eines retten. Bei HAMILTON (53) konnte von sechs Kindern, die vor der 26. SSW das erste Mal intrauterin transfundiert wurden, keines überleben. Andererseits berichten BOWMAN und Mitarbeiter (22), daß von 32 Kindern mit der ersten IUT vor der 26. SSW immerhin 21 überlebten. Diese ist allerdings die einzige Literaturangabe, die so günstige Ergebnise vorweisen kann.

Im Allgemeinen sind die Autoren der Meinung - wie es auch unserer Erfahrung entspricht -, daß die Chance, ein Kind am Leben zu erhalten, äußerst gering ist, wenn man genötigt wird, vor der 26. SSW eine intrauterine Transfusion vorzunehmen (s.a. 35, 39, 11).

5.4.4. Beziehung zwischen der Anzahl der gelungenen intrauterinen Transfusionen und dem Ergebnis der Schwangerschaft

Anzahl gelungener IUT	intrauteriner Fruchttod	postnataler Tod	Lebende
1	3 mal	2 mal	2 mal
2	2 "	1 "	2 "
3	1 "	1 "	2 "
4	-	-	2 "
IUT/Kind	1,7		2,5

Tab. 1o. Anzahl IUT pro Kind und Ergebnis der Schwangerschaft

Daß mit steigender Anzahl der IUT die Chance wächst, ein Kind am Leben zu erhalten, ist eine Beobachtung, die sich auch anderen Berichten entnehmen läßt. Bei BOCK (11) verstarb von zweien kein Kind nach drei IUT; nach zwei IUT war das Verhältnis Überlebend/Gestorben 9:4 und nach einer IUT 8:11. Bei CONNON und Mitarbeiter (28) überlebten alle vier Kinder, die drei IUT erhielten; von vier Kindern mit zwei IUT verstarb eines und von den zehn Kindern, die jeweils einmal intrauterin transfundiert wurden, starben sieben. Auch FISCHER und Mitarbeiter (39) geben an, daß mit steigender Zahl der IUT pro Kind die Anzahl der lebenden Kinder wächst. So ist hier das Verhältnis IUT/lebendes Kind 2,26, während es bei den gestorbenen bei 1,71 liegt. Diese Zahlen ähneln den unseren. Der Quotient IUT/gestorbenes Kind ist mit 1,7 dem Hamburger Ergebnis fast identisch, während wir mit 2,5 für IUT/lebendes Kind etwas über dem Wert von FISCHER und Mitarbeiter liegen.

Es erscheint merkwürdig, daß Kinder eher dann überleben, wenn sie eine größere Anzahl an IUT erhalten haben. Wird doch das Risiko für das Leben des Kindes in der Literatur mit 2 - 2o% pro IUT angegeben (53, 116). Das würde im ungünstigsten Fall bedeuten, daß ein Fet eine vierte IUT nur mit 2o%-iger Wahrscheinlichkeit überleben kann.

Autor	verstorbene Kinder insgesamt	intrauterin oder postnatal nach 1 IUT verstorben
CONNON et al. 1967 (28)	8	7 = 87,5%
HOFMAN et al. 1971 (61)	1o	7 = 7o,o%
SANTARELLI/BAUDELOT 1972 (123)	45	34 = 75,6%
FISCHER et al. 1975 (39)	73	37 = 5o,7%
BOCK 1976 (11)	19	11 = 57,9%
I. UFK MÜNCHEN 1978	11	5 = 45,5%

Tab. 11. Prozentsatz der Kinder, die nach einer IUT intrauterin oder postnatal verstorben sind.

Daß von den (intrauterin oder postnatal) verstorbenen Kindern 5o - knapp 9o% zu der Gruppe zählen, die schon nach einer IUT ad exitum kamen (siehe Tab. 11), könnte darauf hinweisen, daß diese Kinder durch die Grunderkrankung schon so weit vorgeschädigt waren, daß die Blutsubstitution entweder zu spät kam und/oder der operative Eingriff der IUT eine zu große Belastung für den fetalen, bzw. kindlichen, durch die Krankheit geschwächten Organismus war.

5.4.5. Beziehung zwischen dem Delta E 45o-Wert vor der ersten intrauterinen Transfusion und dem Ergebnis der Schwangerschaft

Delta E 45o vor der ersten IUT	ermittelt in SSW	intrauteriner Fruchttod	postnataler Tod	Lebende
größer als o,49	27.	1	-	-
o,3 - o,49	22. - 27.	4	4	2
o,2 - o,29	27. - 32.	1	1	4
kleiner als o,2	3o. - 34.	-	-	2

Tab. 12. Delta E 45o vor der ersten IUT und Ergebnis der Schwangerschaft.

Aus Tabelle 12 ergibt sich, daß bei uns die Aussicht, ein lebendes Kind zu erhalten umso geringer wurde, je früher in der Schwangerschaft hohe Delta E 45o-Werte vor der ersten IUT ermittelt wurden. Der Grund für diese Beobachtung liegt in der Tatsache, daß mit zunehmendem Grad der fetalen Erkrankung, d.h. der intrauterinen Anämie, - was sich, in Ab-

hängigkeit von der Schwangerschaftsdauer, in einem immer, relativ, höheren Delta E 45o-Wert ausdrücken soll (7, 84) - die Chance geringer wird, durch eine IUT das fetale Leben erhalten zu können.

Auch andere Autoren äußern sich zu diesem Zusammenhang. FISCHER und Mitarbeiter (39) zeigen, daß bei Delta E 45o-Werten über o,4 die Erfolgsaussichten deutlich geringer werden. Bei einem Delta E 45o von o,6 und darüber findet sich in ihrem Patientengut unter 15 nur ein lebendes Kind. HOFMANN und Mitarbeiter (61) sind der Meinung, daß mit einiger Sicherheit bei Delta E 45o-Werten über o,6 kein Kind zu überleben vermag. Bei OGBORN und Mitarbeiter (1o3) zeigt eine Tabelle, daß bei Delta E 45o-Werten über o,3 nur etwa 2o% der transfundierten Kinder am Leben erhalten werden konnten, während bei niedrigeren Werten vor der ersten IUT der Prozentsatz der überlebenden Kinder auf 45,2% (bei Delta E 45o o,2 - o,29) und 65% (bei Delta E 45o von unter o,2) steigt. Obwohl Delta E 45o O,6 einen Erkrankungsgrad erwarten läßt, der die Aussicht auf einen Therapieerfolg durch IUT sehr einschränkt, können wir uns, im Gegensatz zu anderen Autoren (93), nicht dazu entschließen, ab einer bestimmten Grenze des Bilirubinextinktionswertes auf eine pränatale Therapie zu verzichten.

5.4.6. Das kindliche Operationsrisiko pro intrauterine Transfusion an der I. UFK München

Die IUT führt gelegentlich zu Verletzungen des Uterus oder des Feten, was nicht lebensfähige Frühgeburten oder intrauterine Fruchttode zur Folge haben kann (112).

Um bei der Berechnung des Operationsrisikos die tödliche Schädigung des Feten auf den Eingriff "intrauterine Transfusion" zurückführen zu können, werden die Feten ausgeschlossen, bei denen bereits vor der ersten Transfusion ein Hydrops vorhanden war, ein Aszites punktiert wurde oder die hydropisch ausgestoßen wurden (s.a. 47).

Bei uns hatten von sechs intrauterinen Fruchttoden sicher drei einen z.T. massiven Hydrops, für die drei anderen liegen keine oder ungenaue Angaben vor, so daß sie nicht sicher als an Rh-Erythroblastose Verstorbene gelten können. Von den fünf postnatal Gestorbenen hatten vier bei der Geburt einen Hydrops und eines starb nach 13 Tagen an einer Klebsiellensepsis und Pneumonie, also nicht am operativen Eingriff IUT.

Kindstode insgesamt
nach 4o IUT ⟶ 11

abzüglich:
7 Hydrops, 13 IUT
1 andere Todesursache, 2 IUT

gibt:
Kindstode
nach 25 IUT ⟶ 3 = 12,o% Operationsrisiko/IUT

Die 12% Risiko für jede IUT dürften als Maximalwert angesehen werden, da bei drei unvollständigen Angaben über den Zustand der toten Frucht es möglich sein kann, daß der eine oder andere dieser Feten auch an der Grunderkrankung gestorben ist.

Ein Vergleich mit Angaben aus der Literatur zeigt, daß unser Wert etwa dem Durchschnitt entspricht. In einer tabellarischen

Übersicht bei BOWES (15) liegt in sieben Zentren des anglo-amerikanischen Bereiches das Risiko pro IUT beim nichthydropischen Feten zwischen 6 und 24%, durchschnittlich bei 13,4%. Auf der ROSS CONFERENCE (92) wurden als Mindestrisiko 6,5% angegeben, wobei allerdings einige Teilnehmer es eher bei 14 bis 15% ansetzten. FISCHER und Mitarbeiter (39) kommen auf 11,4% vor der 27. SSW und auf 3,9% nach der 26. SSW. FRIESEN und Mitarbeiter (47) errechnen 14,5% und HAMILTON (53) kommt beim nichthydropischen Feten auf ein Operationsrisiko von 3,6% für jede IUT, in den letzten fünf Jahren auf 2,2%.

Wie überhaupt ein Teil der Autoren berichtet, daß mit zunehmender Erfahrung das Risiko für den Eingriff reduziert werden konnte (21, 39, 11). Wir können dies bestätigen. So wurde bei uns das Verhältnis von Lebenden zu Gestorbenen seit 1975 immer günstiger und allein 1978 sind bis Ende März alle vier intrauterin transfundierten Kinder geboren und in gutem Zustand erhalten worden (Tabelle 13).

Jahr	IUT-Kinder	lebend	prä- oder postnatal gestorben
1973	1	1	-
1974	4	2	2
1975	3	-	3
1976	7	3	4
1977	4	2	2
März 1978	4	4	-

Tab. 13. Verhältnis lebende/gestorbene Kinder nach IUT im Lauf der Jahre.

5.5. Diskussion der therapeutischen Ergebnisse der Nachuntersuchung

5.5.1. Vergleich unserer Beurteilungskriterien und der Methoden in der Literatur

Bei den nach IUT überlebenden Kindern stellt sich die Frage nach der neurologischen und intellektuellen Entwicklung. Auf Grund der fetalen Anämie und den - bei den meist zu früh geborenen Kindern - häufig auftretenden Komplikationen wie Azidose, Hypoxämie, Hypoglykämie und Hyperbilirubinämie (49) muß ein erhöhtes Risiko für eine Hirnschädigung angenommen werden.

Zunächst gab es in den Berichten über die Erfahrungen mit der IUT nur allgemeine, mehr pauschale Hinweise auf die weitere Entwicklung der Kinder, die eine IUT überlebten (2o, 63, 88, 51, 28, 35, 11o, 21, 141). Die erste umfangreiche Nachuntersuchung von überlebenden Kindern nach IUT datiert von 1969 (52). Zwischenzeitlich kamen weitere Untersuchungsberichte dazu (1o4, 1o8, 41, 1o5, 42, 115, 1o6, 12, 128).

Verschiedentlich wird darauf hingewiesen, daß es zu der zu untersuchenden Gruppe von Kindern keine wirkliche Kontrollgruppe gibt (52, 1o8, 128). Denn es ist außerordentlich schwierig, eine Gruppe von Kindern zu finden, die den Überlebenden nach IUT in allen perinatalen Belastungsfaktoren - Schwere der hämolytischen Erkrankung, Unreife, Atemstörungen, Azidose, Hypoglykämie, Qualität der neonatalen Betreuung - sowie dem sozioökonomischen Status der Familie und der elterlichen Einstellung den Kindern gegenüber entsprechen, jedoch keine IUT erhalten haben (128). Dies ent-

spricht auch unserer Auffassung.

Bei den in Rede stehenden Arbeiten über Nachuntersuchungen (s.o.) sind in der Methodik folgende Gemeinsamkeiten festzustellen: Eine eingehende körperliche Untersuchung zur Erfassung des körperlichen Entwicklungszustandes und eine gründliche neurologische Untersuchung zur Überprüfung der Reflexe und Reaktionen, um Zerebralschäden festzustellen.

Dazu werden, je nach Autor, verschiedenste Untersuchungsinstrumente zur Beurteilung der Kinder angegeben.

Berichte aus jüngerer Zeit lassen ein einheitlicheres methodisches Vorgehen erkennen (42, 1o5, 12, 128): Neben der erwähnten körperlichen und neurologischen Untersuchung ziehen FLEHMIG und Mitarbeiter (42) noch den DDST (43, 4o) zur Früherkennung verzögerter Entwicklung in den Bereichen Sozialer Kontakt, Feinmotorik-Adaptation, Sprache und Grobmotorik heran. PALM und Mitarbeiter (1o5) machen dazu noch ein EEG, ermitteln die soziale Reife nach der Vineland Social Maturity Scale (= VSMS) und testen die Intelligenz bei den Kindern, die über vier Jahre alt sind, nach BINET-KRAMER (Literatur bei 128). Ähnlich gehen SCHELLONG und Mitarbeiter (128) vor, die zusätzlich ein Echo-Enzephalogramm und eine Röntgenaufnahme der linken Hand zur Beurteilung der Skelettreifung anfertigen lassen. BOCK und WINKEL (12) beurteilen den Entwicklungszustand der von ihnen nachuntersuchten Kinder mittels der körperlichen und neurologischen Basisuntersuchung, dem revidierten DDST (44), sie versuchen, die psychomotorische Entwicklung im Vergleich zu den Geschwistern über einen detaillierten Fragebogen zu erfahren und führen bei älteren Kindern eine Audiometrie und Sehteste durch.

Unsere auf Seite 32 vorgestellten Beurteilungskriterien zur Nachuntersuchung entsprechen im Wesentlichen den in der Literatur beschriebenen (1o5, 128). Zusätzlich testeten wir Kinder bis zum Ende des 12. Monats nach "Entwicklungsphysiologische Tabellen für das Säuglingsalter" (57) und Kinder vom Anfang des 13. bis zum Ende des 24. Monats nach "Funktionelle Entwicklungsdiagnostik im 2. Lebensjahr" (56), um zusammen mit dem DDST zwei entwicklungsdiagnostische Untersuchungsinstrumente zur frühestmöglichen Erkennung pathologischer Abweichungen in entscheidenden Funktionen zur Verfügung zu haben. In Zusammenarbeit mit Logopäden wurde das Hörvermögen und das Sprachverständnis beurteilt, ein Vorgehen, das schon an anderer Stelle angegeben wurde (52, 1o8). Wir verzichteten sowohl auf die Erhebung der sozialen Reife mit der Vineland Social Maturity Scale als auch auf die Bestimmung des IQ. Denn einmal wird im DDST mit dem Bereich "Sozialer Kontakt" und bei den Entwicklungsphysiologischen Untersuchungen mit dem Untertest "Sozialentwicklung" der soziale Reifegrad überprüft und zum zweiten waren die Kinder unserer Untersuchungsreihe noch zu jung (alle jünger als 48 Monate), um mit einem Intelligenztest zuverläßige Aussagen machen zu können.

5.5.2. Nachuntersuchungsergebnisse an der I. UFK München

Ziel unserer Nachuntersuchung der Überlebenden nach IUT war die Beantwortung der Frage, ob es gerechtfertigt und sinnvoll ist, den Eingriff der intrauterinen Transfusion auch weiterhin durchzuführen.

Die sechs Kinder, die zur Nachuntersuchung kommen konnten, zeigten außer ein paar kleineren Narben keine somatischen

Auffälligkeiten und eine normale, zeitgerechte körperliche und geistige Entwicklung. Daß sich bei Frühgeborenen Leistenbrüche, die dann operativ versorgt werden müssen, häufiger entwickeln, als bei reif geborenen Kindern, ist eine Tatsache, die bekannt ist (54).

Einzig das Kind B.F. zeigte eine geringe Störung. Im Alter von 21 Monaten zeigte es nach der "Funktionellen Entwicklungsdiagnostik im 2. Lebensjahr" (56) im Unterstest Sprachmotorik ein Entwicklungsalter von 19 Monaten; der DDST war im Abschnitt Sprache im Bereich der Norm. Wenn ein Kind in einem bestimmten Untertest keine der gestellten Aufgaben seiner Altersstufe erfüllt, ist es in seiner Entwicklung zurück und sollte speziellen Untersuchungsmethoden unterzogen werden (56). Mit der Beurteilung des Sprachverständnisses und der Spontansprache in Zusammenarbeit mit Logopäden ist eine solche sprachdiagnostische Untersuchung in unserem Programm enthalten. Aus logopädischer Sicht wird die Spontansprache dieses Kindes als "evtl. etwas verzögert" charakterisiert und soll, wenn das Kind etwa drei Jahre alt ist, einer weiteren Überprüfung unterzogen werden, da zu dieser Zeit genauere Aussagen gemacht werden können (48). Von der Mutter des Kindes konnten wir erfahren, daß sie, die Mutter, aus Faulheit wenig mit ihrem Kind spricht. In Übereinstimmung mit den Sprachdiagnostikern sehen wir die Ursache der gering verzögerten Entwicklung der Sprache ausschließlich in dieser, sich auf diesen Bereich beschränkenden, mangelhaften Zuwendung der Mutter.

Im Übrigen konnten auch wir beobachten, in welch hohem Maße diese Kinder elterliche Zuwendung und Förderung erfahren (1o8, 128), was auch als wesentlicher positiver Faktor für die günstige Entwicklung der Kinder nach IUT angesehen wird (1o5).

Bei einem für uns nicht erreichbaren Kind, das in der Türkei lebt (K.T.), fanden sich zur Zeit der Entlassung aus der postnatalen stationären Behandlung im Alter von zwei Monaten pathologische Befunde. Der Muskeltonus war zwar normal, die Haltung aber leicht opistoton und die Kopf-Kontrolle in Bauchlage nur mäßig. Das EEG war leicht abnorm, zeigte wechselnde diffuse Störungen und auf Grund der Ergebnisse des Echo-Enzephalogramms mußte der Verdacht auf Hydrozephylus geäußert werden. Leider folgte die Mutter nicht dem mehrfach ausgesprochenen ärztlichen Rat, das Kind in krankengymnastische Behandlung zu geben, so daß der heute knapp fünf Jahre alte Junge möglicherweise immer noch auffällig ist. Dies ist umso betrüblicher, als sich pathologische Befunde, die in den ersten beiden Lebensjahren erhoben werden, nach z.B. krankengymnastischer Behandlung in der überwiegenden Zahl der Fälle zurückbilden (55, 128).

Das zweite für uns nicht erreichbare Kind (S.T.) ist von derselben Mutter. Noch eine weitere Mutter ist in unserem Patientengut, die zwei lebende Kinder nach IUT geboren hat. Allerdings starb hier das zweite Kind nach 13 Tagen an einer Klebsiellensepsis und Pneumonie (siehe 16. Sc). Außer bei HAMILTON (53) finden wir nirgends Angaben darüber, daß von einer Mutter mehrere Kinder intrauterine Transfusionen erhielten. HAMILTON berichtet von zwei Müttern, bei denen nach je drei Rh-inkompatiblen Schwangerschaften mit IUT je ein Kind überlebte. Zwei Mütter hatten zwei überlebende Kinder nach IUT und einer Mutter starb von zweien eines.

Alle acht lebenden Kinder unserer Untersuchungsreihe sind Rh-positiv. Bei pränatal transfundierten Kindern kann die neonatale Bestimmung des Rh-Faktors, ebenso wie die des Coombs-Testes, negativ ausfallen (s. S. 43), je nach dem Anteil der Rh-negativen Spendererythrozyten im Nabelvenenblut (16). Erst nach dem Abbau der transfundierten Erythro-

zyten entspricht die Bestimmung der Blutgruppen dem Genotypus.

Daß alle lebenden Kinder Rh-positiv sind, kann bedeuten, daß von uns kein Kind einer überflüssigen Gefährdung durch die IUT ausgesetzt wurde. Die Annahme muß zulässig sein, daß die übrigen transfundierten Kinder, deren Delta E 450-Werte zum Zeitpunkt der ersten IUT ebenfalls alle in Bereichen des ROBERTSON-Schemas lagen, die eine Transfusion notwendig machen, daß also die intrauterin und postnatal verstorbenen Kinder ebenfalls Rh-positiv waren. Diese Annahme wird von HAMILTON gestützt, der kein einziges Rh-negatives Kind intrauterin transfundiert hatte, seit er konsequent das Fruchtwasser-Diagramm nach ROBERTSON als Entscheidungsgrundlage heranzieht (53). Aus einigen Behandlungszentren wird aber von je ein oder zwei Rh-negativen Feten berichtet, die fälschlicherweise transfundiert wurden, so daß diese gesunden Kinder durch den Eingriff der IUT hätten Schaden nehmen können (141, 39, 128).

5.5.3. Nachuntersuchungs-Ergebnisse in der Literatur

GREGG und HUTCHINSON (52), die 1969 die erste Studie über Nachuntersuchungen an Überlebenden nach IUT veröffentlichten, untersuchten 15 Kinder zwischen neun und 38 Monaten. Kein Kind war neurologisch oder entwicklungsmäßig schwer betroffen, allerdings zeigten fünf Kinder kleinere neurologische Anomalien. Zwei fielen durch Hyperreflexie auf, eines reagierte auf akustische Stimuli äußerst schreckhaft, eines hatte Schwierigkeiten mit dem Aufwärtsblicken und ein Kind sabberte noch mit 32 Monaten.

OH und Mitarbeiter (1o4) berichten über 1o Kinder zwischen zwölf und 54 Monaten. Zehn normale Kinder mit vergleichbaren Daten bezüglich Geburtsgewicht, biologischem Alter bei Geburt, Geschlecht, Rasse, sozialem Milieu, Alter zur Zeit der Nachuntersuchung wurden als Kontrollgruppe benutzt. Bei der neurologischen Untersuchung und den psychometrischen und enzephalographischen Messungen wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vorgefunden. Ebenso wurden sowohl bei der Untersuchungs-, als auch bei der Kontrollgruppe kleine neurologische Auffälligkeiten festgestellt. Unter den IUT-Kindern hatte eines eine Lähmung des M. rectus lateralis, zwei zeigten abnorme Reflexe.

PHIBBS und Mitarbeiter (1o8) legten ihre Untersuchungsergebnisse über 24 Kinder vor, die zwischen einem und fünf Jahre alt waren. Ein Kind, bei dem während der Neonatalperiode Herz und Atmung versagten, bei dem eine verlängerte Azidose und eine Hypoxie auftrat, leidet an spastischer Paraplegie. Zwei andere Kinder haben geringere Behinderungen. Eines eine sprachliche, das andere, das die höchste Kanamycindosis aller Kinder dieser Untersuchungsreihe erhielt, hatte eine mäßige Innenohrschwerhörigkeit.

FLEHMIG und Mitarbeiter (42) machten ihre Nachuntersuchung an 44 Kindern, die von ein paar Monaten bis sechs Jahre alt waren. Sieben Kinder zeigten minimale Zerebralschäden und sollten später nochmals untersucht werden. Acht Kinder waren geistig und motorisch retardiert, eines hatte eine Tetraplegie, eines eine Ataxie. Die übrigen Kinder zeigten keinerlei somatische oder neurologische Auffälligkeiten.

RICHINGS (115) beschreibt die weitere Entwicklung von 19 Kindern im Alter von vier bis acht Jahren. Eines hatte eine nicht sehr ausgeprägte assymmetrische spastische Diplegie, eines war hyperaktiv und intelligenzmäßig subnormal.

Vorläufige Nachuntersuchungs-Ergebnisse von zehn 3 - 4-jährigen Kindern zeigen für alle eine normale Entwicklung, allerdings leidet eines an massiver Schwerhörigkeit, verursacht durch Hyperbilirubinämie.

PALM und Mitarbeiter (1o5) konnten feststellen, daß keines von 16 nachuntersuchten Kindern im Alter zwischen unter zwei und sieben Jahren schwer geschädigt war. Allerdings boten vier Kinder pathologische, bzw. fraglich pathologische Befunde. Ein Kind zeigte im DDST bei der grobmotorischen Funktion eine nicht altersentsprechende Unsicherheit. Bei einem Kind, das sprachlich und mental leicht retardiert erschien, bestand neurologisch eine Hypertonie und im EEG zeigte sich eine leichte Allgemeinstörung. Ein weiteres Kind fiel bei sprachlicher und mentaler Retardierung durch ein erethisch-hyperaktives Verhalten auf. Schließlich hatte ein Kind eine leichte rechtsseitige Hemispastik mit kontralateraler Spannungsdepression im EEG.

BOCK und WINKEL (12) berichten von 17 Kindern im Alter von fünf bis 91 Monaten. Nur geringe Auffälligkeiten waren zu verzeichnen. Bei einem Kind war der DDST vermutlich abnormal, bei einem anderen war Gewicht und Größe unter der zehnten Percentile. Die neurologische Untersuchung war bei allen Kindern unauffällig.

Schließlich stellen SCHELLONG und Mitarbeiter (128) die Ergebnisse einer weiteren Nachuntersuchung von 18 Kindern im Alter von zwei bis sechs Jahren vor, über die zu einem früheren Zeitpunkt schon berichtet wurde (1o5). Kein Kind wies Zeichen einer schweren zerebralen Schädigung auf. Zwei Kinder boten eindeutig pathologische Befunde (leichte bis mäßig starke spastische Diplegie, bzw. Hemiplegie mit entsprechenden Herdbefunden im EEG). Bei drei weiteren Kindern lagen Minimalbefunde vor, die mit keiner Behinderung verbunden

waren.

5.5.4. Zusammenfassende Überlegungen zu den Ergebnissen der Nachuntersuchungen

Die zitierten Arbeiten und die vorliegende repräsentieren Nachuntersuchungsergebnisse von insgesamt 155 Kindern, die nach IUT überlebten. Insgesamt wird von drei infantilen Zerebrallähmungen (spastische Paraplegie, Tetraplegie und Ataxie; 108, 42) berichtet. Dies entspricht in etwa der Häufigkeit zerebraler Kinderlähmungen, wie sie nach, als erhöht anfällig geltenden Frühgeburten anzutreffen ist (80).

Keines unserer nachuntersuchten Kinder hat einen Zerebralschaden oder eine schwere entwicklungsmäßige Verzögerung. Somit werten wir das Ergebnis unserer Untersuchungen - ebenso, wie die anderen Autoren das ihre - als zufriedenstellend und ermutigend. Die IUT als Methode zur pränatalen Therapie schwerst erkrankter Feten mit Rh-Erythroblastose ist unter strenger Indikationsstellung gerechtfertigt und sinnvoll (24). Dazu gehört, daß die sonstige prä- und postnatale Betreuung optimal ist, die weitere Entwicklung der Kinder überwacht und gegebenenfalls mit geeigneten Maßnahmen gefördert wird.

6. Zusammenfassung

Es wird über das pathogenetische Prinzip der Rh-Erythroblastose, ihre antenatale Diagnostik und die Anti-D-Prophylaxe berichtet. Das Vorgehen bei Verdacht auf Blutgruppenunverträglichkeit an der I. UFK München wird dargestellt. Die Indikation zur intrauterinen Transfusion, ihre technische Durchführung und die postnatale Intensivbehandlung der Neugeborenen wird erläutert.

An der I. UFK München wurden von Oktober 1973 bis Dezember 1977 19 Kinder wegen schwerer Rh-Erythroblastose mit insgesamt 4o intrauterinen Transfusionen behandelt. Acht (= 42,1%) Kinder überlebten, sechs starben intrauterin und fünf in der Neonatalperiode. Das maximale Operationsrisiko pro IUT wurde mit 12% berechnet.

Sechs der acht überlebenden Kinder waren erreichbar und konnten im Alter von acht bis 44 Monaten in einer Nachuntersuchung auf ihren Entwicklungsstand hin untersucht werden. Sämtliche Kinder waren Frühgeborene. Zwei hatten bei Geburt einen Hydrops und zwei leichte Ödeme. Außer einer allgemeinen körperlichen und neurologischen Untersuchung wurde ein EEG, ein Echo-Enzephalogramm und entwicklunsdiagnostische Untersuchungen (DDST, entwicklungsphysiologische Tabellen) durchgeführt. Es wurde der Augenhintergrund gespiegelt und der Rh-Faktor bestimmt.

Kein nachuntersuchtes Kind wies Zeichen einer zerebralen Schädigung auf oder bot pathologische Befunde. Ein Kind hatte eine geringe Entwicklungsverzögerung im Sprechbereich, bei einem anderen, sonst völlig unauffälligen Kind, wurde über das Echo-Enzephalogramm eine leichte allgemeine Ven-

trikelerweiterung festgestellt. Bei einem nicht erreichbaren Kind liegen pathologische Befunde (leicht opistotone Haltung, mäßige Kopfkontrolle in Bauchlage, im EEG wechselnde diffuse Störungen, Verdacht auf Hydrozephalus) aus dem zweiten Lebensmonat vor.

Die Ergebnisse der IUT und der Nachuntersuchung werden mit der Literatur verglichen. Die Gesamtergebnisse werden als gut bewertet und bestätigen, daß die intrauterine Transfusion als pränatale Behandlungsmethode bei schwerer Rh-Erythroblastose sinnvoll und gerechtfertigt ist.

7. Literatur

1. ALLEN, F.H., Jr.
Attempts at prevention of intrauterine death
in erythroblastosis fetalis
New Engl. J. Med. 269 (1963) 1344

2. ALLEN, F.H., Jr., DIAMOND, L.K., JONES, A.R.
Erythroblastosis fetalis
IX. The problem of stillbirth
New Engl. J. Med. 251 (1954) 453

3. ALLEN, F.H., Jr., DIAMOND, L.K., VAUGHAN, V.C.
Erythroblastosis fetalis
VI. Prevention of kernicterus
Amer. J. Dis. Child. 8o (195o) 779

4. ALSLEBEN, J.
Die IgG-Anti-D-Behandlung bei Rh-negativen Schwangeren
an der Universitäts-Frauenklinik Bonn (1971-1973)
Med. Dissertation, Bonn, 1975

5. BAUMGARTEN, K., REINOLD, E., KOLLER, A.
Laboratoriumsbefunde bei Rhesus-Prophylaxe
in der Schwangerschaft
Transfus. & Immunhaem. 1 (1973) 198

6. BERNDT, H., BICKENBACH, W., FELDMANN, F.
Zur Bewertung des Rh-Antikörper-Titers
in der Schwangerschaft
Anamnestische Reaktionen bei Rh-negativer Frucht
Arch. Gynäk. 177 (195o) 183

7. BEVIS, D.C.A.
Blood pigments in haemolytic disease of the newborn
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 63 (1956) 68

8. BICKENBACH, W., KIVEL, F.
Mikroskopische Untersuchungen an Erythroblastose-placenten
Arch. Gynäk. 177 (1950) 559

9. BOCK, J.E.
Amnictic fluid bilirubin as a prognostic indicator in Rhesus isoimmunization
Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 53 (1976) 3

10. BOCK, J.E.
Intra-uterine transfusion in the management of pregnant women with severe Rhesus isoimmunization
I. Indications, technique and complications
Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 53 (1976) 20

11. BOCK, J.E.
Intra-uterine transfusion in the management of pregnant women with severe Rhesus isoimmunization
II. Results and discussion
Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 53 (1976) 29

12. BOCK, J.E., WINKEL, S.
A follow-up study on infants who received intra-uterine transfusions because of severe Rhesus haemolytic disease
Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 53 (1976) 37

13. BONSNES, R.W.
Model 202, Analysis bilirubin content of amniotic fluid
Instrument News (The Perkin Elmer Corp.) 16 (1965) 14

14. BORST-EILERS, E.
Rh-prophylaxis in Holland
Vortrag auf dem International Meeting on the Prevention of Rh_o(D) Immunization. New Aspects.
Antwerpen, 12.1o.1974

15. BOWES, W.A., Jr.
Intrauterine Transfusion: Indications and Results
Clin. Obstet. Gynec. 14 (1971) 561

16. BOWMAN, J.M.
Pediatric Management
In: QUEENAN, J.T.
Modern Management of the Rh Problem
Hoeber Medical Division, New York 1967

17. BOWMAN, J.M.
Vortrag anläßlich des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion, Gießen, 15.-17.4.1972
zitiert in: KOPECKY, P., LAHMANN, H., ABRAMOWSKI, P.
Intrauterine intraperitoneale Druckmessungen vor und nach intrauterinen Transfusionen
In: DUDENHAUSEN, J.W., SALING, E. (Hrsg.)
Perinatale Medizin
Band V, Seite 275
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974

18. BOWMAN, J.M.
Anti-D prophylaxis during pregnancy
Transfus. & Immunhaem. 1 (1973) 2o4

19. BOWMAN, J.M.
Winnipeg antenatal prophylaxis trial
Vortrag auf dem Symposium on Rh-Antibody Mediated Immunosuppression
Raritan/N.J. 1.-2.5.1975

2o. BOWMAN, J.M., FRIESEN, R.F.
Multiple intraperitoneal transfusions of the fetus for erythroblastosis fetalis
New Engl. J. Med. 271 (1964) 7o3

21. BOWMAN, J.M., FRIESEN, R.F., BOWMAN, W.D., McINNIS, A.C., BARNES, P.H., GREWAR, D.
Fetal Transfusion in Severe Rh Isoimmunization
J.A,M.A. 2o7 (1969) 11o1

22. BOWMAN, J.M., POLLOCK, J.M.
Amniotic fluid spectrophotometry and early delivery in the management of erythroblastosis fetalis
Pediatrics 35 (1965) 815

23. BRUSIS, E.
Unsere Erfahrungen und Ergebnisse mit der intrauterinen Transfusion im Zeitraum von Oktober 1973 bis Ende 1976 an der I. UFK München
Vortrag auf der gemeinsamen Tagung der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde und der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Garmisch-Partenkirchen, Mai 1977

24. BRUSIS, E., MÜLLER, Th.K., WAHLE, U.
Ergebnisse der intrauterinen Transfusion an der I. UFK München bei Rh-Inkompatibilität von Oktober 1973 bis März 1978 mit Nachuntersuchung der überlebenden Kinder
Vortrag auf der 42. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
München, September 1978

25. BRUSIS, E., NITSCH, B., WENGELER, H.
Fruchtwasser und Amnion
In: SCHWALM, H., DÖDERLEIN, G. (Hrsg.)
Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Band IV, Ergänzung 1975, Seite 667-75o
Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien 1975

26. CHERRY, S.H., KOCHWA, S., ROSENFIELD, R.E.
Bilirubin-Protein Ratio in Amniotic Fluid as an Index of the Severity of Erythroblastosis Fetalis
Obstet. Gynec. 26 (1965) 826

27. CLARKE, C.A., DONOHOE, W.T., McCONNEL, R.B., WOODROW, J.C., FINN, R., KREVANS, J.R., KULKE, W., LEHANE, D SHEPPARD, P.M.
Further experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease
Brit. Med. J. I (1963) 979

28. CONNON, A.F., HAY, J.A.R., KNEEBONE, G.M., JONES, G.H., STENTIFORD, H.B.
An assessment of intra-uterine foetal transfusion
Med. J. Austr. 2 (1967) 93

29. CREASMAN, W.T., DUGGAN, E.R., LUND. C.J.
Absorption of transfused chromium-labeled erythrocytes from the fetal peritoneal cavity in hydrops fetalis
Am. J. Obst. & Gynec. 94 (1966) 586

3o. DAVID, G., LARROCHE, J.C., MAIGRET, P., LACOMME, M.
Physiopathologie et traitement de l'hydrops foetalis par incompatibilité sanguine Rh
In: KUBLI, F., SPIELMANN, W. (Hrsg.)
Neuere Gesichtspunkte zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum
Karger Verlag, Basel 1966

31. DIAMOND, L.K.
The clinical importance of the Rh blood type
New Eng. J. Med. 232 (1945) 447 und 475

32. DIAMOND, L.K.
Replacement transfusion as a treatment for erythroblastosis fetalis
Pediatrics 2 (1948) 52o

33. DIAMOND, L.K., BLACKFAN, K.D., BATY, J.M.
Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn
J. Pediatr. 1 (1932) 269

34. EVANS, T.E.
Prevention of repeat fetal loss in erythroblastosis
Obstet. Gynec. 3 (1954) 8o

35. FAIRWEATHER, D.V.I., TACCHI, D., COXON, A., HUGHES, M.I., MURRAY, S., WALKER, W.
Intrauterine Transfusion in Rh-Isoimmunization
Brit. Med. J. 4 (1967) 189

36. FINN, R.
Erythroblastosis
Lancet I (196o) 526

36a. FINN, R., CLARKE, C.A., DONOHOE, W.T.A., McCONELL, R.B., SHEPPARD, P.M., LEHANE, D., KULKE, W.
Experimental studies on the prevention of
Rh haemolytic disease
Brit. Med. J. I (1961) 1486

37. FISCHER, K.
Morbus haemolyticus neonatorum
In: OPITZ, H., SCHMID, F. (Hrsg.)
Handbuch der Kinderheilkunde
Band I, 2. Teil, Seite 485
Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1971

38. FISCHER, K., POSCHMANN, A.
Morbus haemolyticus neonatorum (fetalis)
Immunität und Infektion 4 (1976) 249

39. FISCHER, K., POSCHMANN, A., SCHULTZE-MOSGAU, H.
Pränatale und postnatale Behandlung
der schweren Rh-Erythroblastose
Zschr. Geburtsh. Perinat. 179 (1975) 319

4o. FLEHMIG, I.
Neurologische Untersuchungen zur Früherkennung zerebraler Bewegungsstörungen bei sogenannten Risikokindern
Mat. Med. Nordm. 22 (197o) 34o

41. FLEHMIG, I., FLEHMIG, Ch., FISCHER, K.
Über die Entwicklung bei Kindern nach pränataler Transfusion wegen Rh-Erythroblastose
In: SALING, E., SCHULTE, F.-J. (Hrsg.)
Perinatale Medizin
Band II, Seite 315
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972

42. FLEHMIG, I., FLEHMIG, Ch., FISCHER, K., SCHULTZE-MOSGAU, H., POSCHMANN, A.
Development in children after prenatal transfusion due to Rh-Erythroblastosis
In: BOSSART, H., CRUZ, J.M., HUBER, A., PROD'HOM, L.S., SISTEK, J. (Hrsg.)
Perinatal Medicine
3rd European Congress of Perinatal Medicine
Lausanne, April 1972
Hans Huber Verlag, Bern/Stuttgart/Vienna 1973

43. FRANKENBURG, W.K., DODDS, J.B.
Denver Developmental Test
J. Pediat. 71 (1967) 181

44. FRANKENBURG, W.K., GOLDSTEIN, A.D., CAMP, B.W.
The revised Denver Developmental Screening Test
Its accuracy as a screening instrument
Pediatrics 79 (1971) 988

45. FREDA, V.J.
The Rh problem in obstetrics and a new concept of its management using amniocentesis and spectrophotometric scanning of amniotic fluid
Am. J. Obst. & Gynec. 92 (1965) 341

46. FREDA, V.J., GORMAN, G.
Antepartum Management of Rh Hemolytic Disease
Bull. Sloane Hosp. Women 8 (1962) 147

47. FRIESEN, R.F., BOWMAN, J.M., BARNES, P.H., GREWAR, D., McINNIS, C., BOWMAN, W.D.
Intrauterine fetal transfusions for erythroblastosis
A report on 1oo consecutive operations
Am. J. Obst. & Gynec. 97 (1967) 343

48. FULL-SCHARRER, G.
Persönliche Mitteilung, 1978

49. GIRLING, D.J., SCOPES, J.W., WIGGLESWORTH, J.S.
Babies born alive after intrauterine transfusions
for severe Rhesus haemolytic disease
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 79 (1972) 565

5o. GÖBEL, U., HAERING, M., FERTMANN, J, v.VOSS, H., PETRICH,
Rhesus-Inkompatibilität und Anti-D-Prophylaxe
im Raum Düsseldorf
Dt. Med. Wschr. 1oo (1975) 2o1o

51. GORDON, H., GRAUSZ, J.P., RAPHAEL, M., McCLURE BROWNE, J.C
Experiences with intraperitoneal transfusion
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 73 (1966) 917

52. GREGG, G.S., HUTCHINSON, D.L.
Developmental Characteristics of Infants
Surviving Fetal Transfusion
J.A.M.A. 2o9 (1969) 1o59

53. HAMILTON, E.G.
Intrauterine Transfusion
Safeguard or Peril?
Obstet. Gynecol. 5o (1977) 255

54. v.HARNACK, G.-A. (Hrsg.)
Kinderheilkunde
Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1974

55. HELLBRÜGGE, Th.
Zur Diagnostik perinatal erworbener Schädigungen
In: SALING, E., SCHULTE, F.-J. (Hrsg.)
Perinatale Medizin
Band II, Seite 3o8
Thieme Verlag, Stuttgart 1972

56. HELLBRÜGGE, Th., MENARA, D., REINER-SCHAMBERGER, R.
STÜNKEL, S.
Funktionelle Entwicklungsdiagnostik im 2. Lebensjahr
FdM-Tabellen für die Praxis Nr. 13
Fortschr. Med. 89 (1971) 558

57. HELLBRÜGGE, Th., PECHSTEIN, J.
Entwicklungsphysiologische Tabellen
für das Säuglingsalter
FdM-Tabellen für die Praxis Nr. 11 und 14
Fortschr. Med. 86 (1968) 481 und 6o8

58. HERON, H.J.
Spectrophotometer Evaluation of Liquor Amnii in
Haemolytic Disease
New Zeal. Med. J. 62 (1963) 6o3

59. HIRSCHHORN, K.
The role and hazards of amniocentesis
Ann. NY Acad. Sci. 24o (1975) 117

6o. HÖRMANN, R.
Die diagnostische Wertigkeit der Fruchtwasser-untersuchungen (Delta E 45o) bei Schwangerschaften mit Blutgruppenunverträglichkeit
Med. Dissertation, München 1975

61. HOFMANN, D., HOLLÄNDER, H.J., MAST, H., QUAKERNACK, K., SCHELLONG, G.
Erfahrungen mit der intrauterinen Transfusion bei schwerer Rhesus-Erythroblastose
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31 (1971) 797

62. HOFMANN, D., MAST, H., HOLLÄNDER, H.J.
Die Bedeutung der Plazentalokalisation mittels Ultraschall für die Amniozentese
Geburtsh. u. Frauenheilk. 27 (1967) 1199

63. HOLMAN, C.A., KARNICKI, J.
Intrauterine Transfusion for Haemolytic Disease of the Newborn
Brit. Med. J. II (1964) 594

64. HSIA, D.Y.Y., ALLEN, F.H., Jr., GELLIS, S.S., DIAMOND, L.K.
Erythroblastosis fetalis
VIII. Studies of Serum Bilirubin in Relation to Kernicterus
New Engl. J. Med. 247 (1952) 668

65. HUMMEL, K.
Über die Wirkungsweise des Anti-D bei der Prophylaxe gegen die Anti-Rh-Sensibilisierung
Blut 25 (1972) 2o7

66. JEWETT, J.F., MUIRHEAD, D.M., Jr.
Failed intrauterine Transfusion
New Engl. J. Med. 295 (1976) 47

67. JÖRGENSEN, J.
Feto-maternal bleeding
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 56 (1977) 487

68. JONATHA, W.D.
Amniozentese in der Frühschwangerschaft unter Sichtkontrolle mit Ultraschall
Electromedica 3 (1974) 94

69. KARNICKI, J., HOLMAN, C.A.
Intrauterine Transfusion
Postgrad. Med. J. 42 (1966) 755

7o. KLEIHAUER, E., BRAUN, H., BETKE, K.
Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrocyten eines Blutausstriches
Klin. Wschr. 35 (1957) 637

71. KLINE, B.S.
Microskopic observations of the placental barrier in transplacental erythrocytotoxic anemia (erythroblastosis fetalis) and in normal pregnancy
Am. J. Obst. & Gynec. 56 (1948) 226

72. KNOX, E.G., FAIRWEATHER, D.V.I., WALKER, W.
Spectrophotometric measurements on liquor amnii in realtion to the severity of haemolytic disease of the newborn
Clin. Sci. 28 (1965) 147

73. KOPECKY, P., JUNG, H., CEN, M.
Zur Technik der intrauterinen Transfusion bei der Rhesus-Erkrankung mittels der Oberflächendarstellung durch Lipiodol-Ultrafluid
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1969) 239

74. KUBLI, F.
Die antenatale Diagnose der fetalen Gefährdung bei Morbus haemolyticus
Bibl. haemat. 2o (1965) 287

75. KUBLI, F.
Die antenatale Diagnose des Rhesus-bedingten Morbus haemolyticus und die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft
In: KUBLI, F., SPIELMANN, W. (Hrsg.)
Neuere Gesichtspunkte zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum
Karger Verlag, Basel 1966

76. KUNZE, D.
Percentilkurven zur Bestimmung der Alters/Größen- und der Größen/Gewichtsbeziehung
Der Kinderarzt 8 (1977) 979

77. KUSS, E.
Spektrophotometrische Untersuchung des Fruchtwassers bei Schwangerschaften mit Blutgruppenunverträglichkeit
Technik in der Medizin 1/1972

78. KUSS, E.
Klinisch-chemische Untersuchungen zur Überwachung der gefährdeten Schwangerschaft
Gynäkologe 7 (1974) 124

79. LANDSTEINER, K., WIENER, A.S.
An Agglutinable Factor in Human Blood Recognized by Immune Sera for Rhesus Blood
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 43 (194o) 223

8o. LEMPP, R.
Frühkindliche Hirnschädigung und Neurose
Die Bedeutung eines frühkindlichen exogenen Psychosyndroms für die Entstehung kindlicher Neurosen und milieureaktiver Verhaltensstörungen
3., überarbeitete und erweiterte Auflage
Hans Huber Verlag, Bern/Stuttgart/Wien 1978

81. LEVINE, P.
Serological factors as possible causes of spontaneous abortions
J. Hered. 34 (1943) 71

82. LEVINE, P.
The influence of the ABO-system on Rh hemolytic disease
Hum. Biol. 3o (1958) 14

83. LEVINE, P., BURNHAM, L., KATZIN, E.M., VOGEL, P.
The role of isoimmunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis
Am. J. Obst. & Gynec. 42 (1941) 925

84. LILEY, A.W.
Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization
Am. J. Obst. & Gynec. 82 (1961) 1359

85. LILEY, A.W.
Errors in assessment of hemolytic disease from amniotic fluid
Am. J. Obst. & Gynec. 86 (1963) 485

86. LILEY, A.W.
Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease
Brit. Med. J. II (1963) 1107

87. LILEY, A.W.
The Technique of Foetal Transfusion in the Treatment of Severe Haemolytic Disease
Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaec. 4 (1964) 145

88. LILEY, A.W.
The use of amniocentesis and fetal transfusion in erythroblastosis fetalis
Pediatrics 35 (1965) 836

89. LILEY, A.W.
Foetal transfusion in haemolytic disease
In: KUBLI, F., SPIELMANN, W. (Hrsg.)
Neuere Gesichtspunkte zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum
Karger Verlag, Basel 1966

9o. van LOGHEM, J.J., Jr., KLOMP-MAGNEE, W., BAHX, C.J.A.
Haemolytic disease of the newborn due to isoimmunization by the antigens c and C^W.
Vox Sang. 3/1 (1953) 13o

91. LUBOLDT, W., HEIMANN, H., DÜCHTING, M.
Rh-bedingter Morbus haemolyticus neonatorum und Anti-D-Prophylaxe
Vortrag bei der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie
Frankfurt, 29.4.1976

92. LUCEY, F.J., BUTTERFIELD, L.J. (Ed.)
Intrauterine transfusion and erythroblastosis fetalis
Report on the 53^{rd} Ross Conference on Pediatric Research
Ross Lab., Columbus/Ohio 1966

93. MARONI, E., SCHREINER, W.E.
Morbus haemolyticus neonatorum
Pränatale Diagnose, Prognose und intrauterine Transfusion an den schwer erkrankten Fetus
Med. Klin. 64 (1969) 569

94. MARTIUS, G., ALLWEIN, O.
Chloroquin beim serologischen Konflikt in der Schwangerschaft
Zbl. Gynäk. 85 (1963) 273

95. MAST, H.
Indikation, Zeitpunkt und Art der vorzeitigen Geburtseinleitung bei Morbus haemolyticus fetus
Med. Klin. 62 (1967) 1842

96. MAST, H.
Morbus haemolyticus neonatorum
Die antenatale Diagnostik der Rhesus-Erythroblastose und ihre Therapie
Z. Geburtsh. Gynäk. 17o, Beilageheft (1969)

97. MAST, H., SCHELLONG, G.
Die Therapie bei Morbus haemolyticus neonatorum in Abhängigkeit von den pränatalen Fruchtwasser-Befunden
Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967) 21o6

98. MELLISH, P., WOLMAN, I.J.
Intraperitoneal blood transfusions
Amer. J. Med. Sci. 235 (1958) 717

99. MOLLISON, P.L.
Prevention of cerebral damage (kernicterus) from foetomaternal incompatibility;
Antenatal aspects
Mod. Probl. Pediat. 8 (1963) 245

1oo. v.MURALT, G., GUGLER, E.
Die Reifung der Immunglobuline
Helvet. Med. Acta 26 (1959) 41o

1o1. NEUBAUER, I.
Die antenatale Beurteilung der fetalen Gefährdung bei Morbus haemolyticus
Med. Dissertation, München 197o

1o2. OEHLERT, G., MICHEL, K.F., MOHRMANN, J.E.
Fetales Hämoglobin im retroplacentaren Hämatom
Arch. Gynäk. 192 (196o) 656

1o3. OGBORN, A.D.R., HUNT, K.M., GORDON, H.
Factors affecting fetal survival after intrauterine transfusion for Rhesus isoimmunization
Brit. J. Obst. Gynaec. 84 (1977) 665

1o4. OH, W., ARBIT, J., BLONSKY, E.R., CASSELL, S.
Neurologic and psychometric follow-up study of Rh-erythroblastotic infants requirin intrauterine blood transfusion
Am. J. Obst. & Gynec. 11o (1971) 33o

1o5. PALM, D., SCHELLONG, G., MAIER-BECKER, E.-M.
Entwicklung von Kindern nach pränataler Transfusionstherapie wegen schwerer Rh-Erythroblastose
Mschr. Kinderheilk. 123 (1975) 234

1o6. PALM, D., SCHELLONG, G., FISCHER, Ch., JOCHMUS, I., KLINGHAMMER, K.
Nachuntersuchungen von 6jährigen Kindern nach Erythroblastose
Die Bedeutung verschiedener Belastungsfaktoren für die Entstehung zerebraler Spätfolgen
In: SALING, E., SCHULTE, F.-J. (Hrsg.)
Perinatale Medizin
Band II, Seite 32o
Thieme Verlag, Stuttgart 1972

1o7. PALMER, A., GORDON, R.R.
A critical review of intrauterine fetal transfusion
Brit. J. Obst. Gynaec. 83 (1976) 688

1o8. PHIBBS, R.H., HARVIN, D., JONES, G., TALBOT, C., COHEN, M., CROWTHER, D., TOOLEY, W.H.
Development of children who had received intra-uterine transfusions
Pediatrics 47 (1971) 689

1o9. POLLOCK, J., LEWIS, M., KAITA, H., CHOWN, B., BOWMAN, J.M.
Rh prophylactic treatment during pregnancy
Vox Sang. 26 (1974) 26

11o. PROTZEN, H., KLEIMINGER, D., GIDION, R., FISCHER, K.
Intrauterine Bluttransfusion und postnatale Hydrops-therapie bei Morbus haemolyticus neonatorum des Rh-Systems
Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967) 781

111. QUEENAN, J.T.
Modern Management of the Rh Problem
Hoeber Medical Division, New York 1967

112. QUEENAN, J.T.
Intrauterine transfusion
A cooperative study
Am. J. Obst. & Gynec. 1o4 (1969) 397

112a. QUEENAN, J.T., DOUGLAS, R.G.
Intrauterine Transfusion
A Preliminary Report
Obst. Gynec. 25 (1965) 3o8

113. QUEENAN, J.T., GOETSCHEL, E.
Amniotic fluid analysis for erythroblastosis fetalis
Obstet. Gynec. 32 (1968) 12o

114. RAUTMANN, H.
Die Blutbildung bei fötaler allgemeiner Wassersucht
Ziegl. Beitr. 54 (1912) 332

115. RICHINGS, J.
Later progress of infants who received transfusions in utero for severe Rhesus haemolytic disease
Lancet I (1973) 122o

116. ROBERTSON, E.G., BROWN, A., ELLIS, M.I., WALKER, W.
Intrauterine transfusion in the management of severe Rhesus isoimmunization
Brit. J. Obst. Gynaec. 83 (1976) 694

117. ROBERTSON, J.G.
Fallacies in the prediction of severity of hemolytic disease of the newborn in patients with Rhesus isoimmunization
Am. J. Obst. & Gynec. 89 (1964) 1o6o

118. ROBERTSON, J.G.
Examination of Amniotic Fluid in Rhesus Isoimmunization
Brit. Med. J. II (1964) 147

119. ROBERTSON, J.G.
Management of patients with Rh isoimmunization based on amniotic fluid examination
Am. J. Obst. & Gynec. 1o3 (1969) 713

12o. ROCHLIN, D.B., ZILL, H., BLAKEMORE, W.S.
Studies of the resorption of chromium-51 tagged erythrocytes from the peritoneal cavity; the absorption of fluids and particulate matter from the peritoneal cavity
Int. Abstr. Surg. 1o7 (1958) 1

121. da RUGNA, D., NEUENSCHWANDER, F.
Häufigkeit und Mortalität des Morbus haemolyticus neonatorum
Bibl. Gynaec. Fasc. 38 (1966)

122. SANDMANN, H.G.
Morbus haemolyticus neonatorum durch seltene Unverträglichkeiten (dargestellt an 26 Fällen der Universitäts-Kinderklinik Münster)
Med. Dissertation, Münster 1976

123. SANTARELLI, J., DUVAL, Cl., BAUDELOT, J.
Cent transfusions de sang au foetus
Rev. franc. Gynéc. 67 (1972) 451

124. SIEGENTHALER, W. (Hrsg.)
Klinische Pathophysiologie
Thieme Verlag, Stuttgart 1976

125. SCHELLONG, G.
Hämolytische Erkrankungen in der Neugeborenenperiode
Der Gynäkologe 4 (1971) 155

126. SCHELLONG, G., HOFMANN, D., HOLLÄNDER, H.J., MAST, H., QUAKERNACK, K.
Prä- und perinatale Intensivbetreuung bei Rh-Unverträglichkeit
In: WIESENER, H. (Hrsg.)
Intensivpflege bei Neugeborenen
Internationales Symposion in Berlin, 1970
Thieme Verlag, Stuttgart 1971

127. SCHELLONG, G., MAST, H.
Pränatale diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bei fetaler Erythroblastose
Mschr. Kinderheilk. 116 (1968) 216

128. SCHELLONG, G., PALM, D., MAIER-BECKER, E.-M., QUAKERNACK, K.
Zur Entwicklung von Kindern nach intrauterinen Transfusionen bei schwerer Rh-Erythroblastose
Z. Geburtsh. u. Perinat. 181 (1977) 36

129. SCHELLONG, G., SANDMANN, H.G., FISCHER, K., POSCHMANN, A.
Hämolytische Neugeborenen-Erkrankungen durch Blutfaktoren-Unverträglichkeit außerhalb der Rh(D)- und AB0-Inkompatibilität
Dtsch. Med. Wschr. 101 (1976) 1591

130. SCHMIDT-MATTHIESEN, H.
Gynäkologie und Geburtshilfe
Ein Kurzlehrbuch für Studium und Praxis
3. Auflage
Schattauer Verlag, Stuttgart/New York 1976

131. SCHNEIDER, J.
Die quantitative Bestimmung fetaler Erythrozyten im mütterlichen Kreislauf und deren beschleunigter Abbau durch Antikörperseren
Geburtsh. u. Frauenheilk. 23 (1963) 562

132. SCHNEIDER, J.
IV. Arbeitstagung zur Prophylaxe der Rhesus-Sensibilisierung mit Immunglobulin-anti-D
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31 (1971) 493

133. SCHNEIDER, J.
Die Anti-D Prophylaxe
Rückblick und Ausblick 1976
Fortschr. Med. 94 (1976) 1745

134. SCHNEIDER, J.
Intrauterine Transfusion bei schwerer Rh-Inkompatibilität
gynäkol. prax. 1 (1977) 589

135. SCHNEIDER, J., BRINKMANN, S.J., JESDINSKY, H.J.,
SCHELLONG, G., WELSCH, H.
Forschungsbericht "Rhesusfaktor negativ"
Zur Prophylaxe der Rhesus-Sensibilisierung mit Anti-D
Gemeinschaftsstudie 1965-197o
Boldt Verlag, Boppard 1973

136. SCHNEIDER, J., SCHOOF, G.
Die fetomaterne Mikrotransfusion während des
Geburtsverlaufes
1. Mitteilung
Zbl. Gynäk. 86 (1964) 1829

137. SCHULTZE-MOSGAU, H., POSCHMANN, A., FISCHER, K.,
LOHBECK, H.U.
The scope of prenatal therapy in severe rhesus hemolytic
J. Perinat. Med. 3 (1975) 44

138. STEWART, A.G., TAYLOR, W.C.
Amniotic fluid analysis as an aid to the antepartum
diagnosis of haemolytic disease
J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth. 71 (1964) 6o4

139. TURNER, J.H., HUTCHINSON, D.L., HAYASHI, T.T., PETRICCIANI, J.C., GERMANOWSKI, J.
Fetal and maternal risks associated with intrauterine transfusion procedures
Am. J. Obst. & Gynec. 123 (1975) 251

14o. WALKER, A.H.C.
Liquor amnii studies in the prediction of haemolytic disease of the newborn
Brit. Med. J. II (1957) 376

141. WALKER, W., ELLIS, M.I.
Intrauterine Transfusion
Brit. Med. J. II (197o) 223

142. WALKER, W., FAIRWEATHER, D.V.I., JONES, P.
Examination of Liquor Amnii as a Method of Predicting Severity of Haemolytic Disease of Newborn
Brit. Med. J. II (1964) 141

143. WALKER, W., MURRAY, S.
Haemolytic disease of the newborn as a family problem
Brit. Med. J. I (1956) 187

144. WALLERSTEIN, H.
Treatment of Severe Erythroblastosis by Simultaneous Removal and Replacement of the Blood of the Newborn Infant
Science 1o3 (1946) 583

145. WELSCH, H.
Sensibilisierungsrisiko bei Rh-dissonanter Gravidität
In: SALING, G., DUDENHAUSEN, J.W. (Hrsg.)
Perinatale Medizin
Band III, Seite 59o
Thieme Verlag, Stuttgart 1972

146. WESTBERG, J.A., MARGOLIS, A.J.
Amniotic fluid evaluation and intrauterine transfusion for erythroblastosis fetalis
Am. J. Obst. & Gynec. 92 (1965) 583

147. WHITFIELD, C.R., NEELY, R.A., TELFORD, M.E.
Amniotic fluid analysis in Rhesus iso-immunization
J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth. 75 (1968) 121

148. WHITFIELD, C.R., THOMPSON, W., ARMSTRONG, M.J., McC. REID, M.
Intrauterine fetal transfusion for severe rhesus haemolytic disease
J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth. 79 (1972) 931

149. WHO
Prevention of Rh-Sensitization
Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. 468 (1971) 1

15o. WHO
Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 56 (1977) 247

151. WIENER, A.S., SONN, E.B.
Permeability of the human placenta to iso-antibodies
J. Laborat. Clin. Med. 31 (1946) 1o2o

152. WIMHÖFER, H., SCHNEIDER, J., LEIDENBERGER, F.
Untersuchungen über die Einschwemmung fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf bei Spontangeburten und geburtshilflichen Eingriffen
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22 (1962) 589

153. WOODROW, J.C., CLARKE, C.A., DONOHOE, W.T.A., FINN, R., McCONNELL, R.B., SHEPPARD, P.M., LEHANE, D., RUSSEL, S.H., KULKE, W., DURKIN, C.M.
Prevention of Rh-Haemolytic Disease: A Third Report
Brit. Med. J. I (1965) 279

154. ZIPURSKY, A., POLLOCK, J., CHOWN, B., ISRAELS, L.G.
Transplacental foetal haemorrhage after placental injury during delivery or amniocentesis
Lancet II (1963) 493

Lebenslauf

Geboren wurde ich in München am 4.12.1946 (in der I. UFK München) als erstes Kind des Schauspielers Hans-Reinhard Müller und seiner Frau Irene, geb. Hotop.

Volksschule und humanistisches Gymnasium besuchte ich in München (Volksschule im Kath. Familienwerk e.V.), Freiburg i.Br. (Berthold-Gymnasium) und St. Blasien/Schww. (Jesuitenkolleg). Das Reifezeugnis erhielt ich am 14.10.1966 im Kolleg St. Blasien.

Vom Winter-Semester 1966/67 an studierte ich an der Albert-Ludwig-Universität zu Freiburg i.Br. Zahnmedizin und wurde am 2.10.1972 als Zahnarzt approbiert.

Von Oktober 1972 bis August 1973 war ich Assistenz-Zahnarzt in der Konservierenden Abteilung der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der Universität Freiburg i.Br. bei Prof. Dr. S. Schreiber.

Den Grundwehrdienst bei der Bundeswehr leistete ich als Stabsarzt von September 1973 bis Dezember 1974 in Landsberg/Lech und in München.

Seit Dezember 1974 bin ich Assistent in der kieferchirurgischen Praxis Dr.Dr. F. Hochreiter, München.

Das Studium der Human-Medizin betreibe ich seit dem Winter-Semester 1974/75. Nach Beendigung dieses Studiums (voraussichtlich März 1980) beabsichtige ich, mich zum Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie weiterzubilden.